

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Pediatría**



**TESIS DOCTORAL**  
**Trombocitopenia Inmune Primaria:**  
**Factores evolutivos y cambios terapéuticos**

**SANDRA FERNÁNDEZ PLAZA**

**Directores:**  
**Julián Sevilla Navarro**  
**Luis Madero López**

**Madrid 2016**



**EL DR. JULIÁN SEVILLA NAVARRO, COLABORADOR CLÍNICO  
DOCENTE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA UAM, Y  
MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS, Y EL  
PROFESOR LUIS MADERO LÓPEZ, CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA  
DE LA UAM Y JEFE DEL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS**

**C E R T I F I C A N:** Que Dña. **SANDRA FERNÁNDEZ PLAZA**,  
Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección  
el trabajo de investigación titulado: ***Trombocitopenia Inmune  
Primaria: factores evolutivos y cambios terapéuticos***”, para  
optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dicho trabajo reúne las condiciones de originalidad y rigor  
metodológico necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante  
el Tribunal.

En Madrid, a 4 de Noviembre de 2016

Fdo. Julián Sevilla Navarro

Fdo. Luis Madero López

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a los que adoro y admiro. Por estar siempre a mi lado, por hacer mi vida y la de mi familia mucho más fácil, durante este proyecto y siempre. A mi madre, porque gracias a su dedicación, a su sacrificio y a su inmenso cariño he podido dedicarme a lo que más me gusta, la medicina. A mi padre, por animarme siempre a superarme, a ser mejor como persona y como profesional; y como no, por su ayuda y su criterio artístico en este trabajo

A Julián, al mejor compañero para este viaje y para todos los demás. Porque sin él, no habría podido terminar. Gracias por tu paciencia.

A mis hijos Diego e Isabel, porque son lo que más quiero en el mundo. Porque son capaces de transformar el peor día del año, en el mejor. Por el tiempo que me hubiera gustado dedicarles y no he podido. A Diego, por haber entendido la importancia de lo que estaba haciendo y a Isabel, por conseguir arrancarme una sonrisa en cualquier circunstancia.

A mi hermana Natalia, que aunque tenga una vida de locos, siempre está cuando la necesitas y a mi cuñado Nacho que me ha proporcionado tiempo, que no es poco, para trabajar en esta tesis.

No puedo olvidar a mis dos sobrinos Lara y Jorge, por jugar con Diego e Isabel mientras yo trabajaba.

A Julián mi director, al que admiro profundamente. Por proponerme hacer esta tesis y empeñarse en terminarla. Por ver siempre el árbol y no el bosque, y el vaso medio lleno cuando yo lo veo medio vacío.

A Luis Madero, por arriesgarse a codirigir esta tesis y haberme dado la oportunidad de trabajar en esta especialidad tan apasionante.

A los amigos, familiares y compañeros que me han proporcionado apoyo moral y logístico durante este último año.

Gracias

***La vida es como montar en bicicleta.  
Si quieres mantener el equilibrio, no puedes parar.***

***ALBERT EINSTEIN***

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1. DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA.....	4
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	7
3. FISIOPATOLOGÍA .....	9
3.1 TOLERANCIA INMUNOLÓGICA.....	10
3.2 FACTOR ANTIPLAQUETARIO.....	12
3.3 FACTOR DESENCADENANTE.....	13
3.4 PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNE .....	14
3.5 PAPEL DE LA CITOKINAS .....	15
4. SÍNTOMAS Y SIGNOS. CRITERIOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA.....	16
5. DEFINICIÓN DE LAS FASES DE LA ENFERMEDAD.....	26
6. DIAGNÓSTICO .....	27
6.1 HISTORIA CLÍNICA .....	27
6.2 EXTENSIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA.....	28
6.3 ESTUDIO MORFOLÓGICO DE MÉDULA ÓSEA .....	28
6.4 DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS .....	29
6.5 DETERMINACIÓN DE H. PYLORI Y SU ERRADICACIÓN.....	30
7. TRATAMIENTO .....	31
7.1 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD .....	31
7.2 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	32
7.3 TRATAMIENTO DE LA PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO .....	35
7.3.1 CORTICOESTEROIDES .....	36
7.3.2 INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV).....	37
7.3.3. INMUNOGLOBULINA ANTI D (IG ANTI-D).....	38
7.4 TRATAMIENTO DE LA PTI PERSISTENTE Y/O CRÓNICA .....	40
7.4.1 RITUXIMAB.....	41
7.4.2 DEXAMETASONA .....	42
7.4.3 ANÁLOGOS (AGONISTAS) DE LOS RECEPTORES DE LA TROMBOPOYETINA: ROMIPLOSTIN Y ELTROMBOPAG .....	43

7.4.4. OTROS.....	44
7.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PTI: ESPLENECTOMÍA.....	45
7.6 TRATAMIENTO DE EMERGENCIA.....	46
8. FACTORES PREDICTIVOS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA .....	47
9. PURPURA INMUNE TROMBOCITOPENICA Y CALIDAD DE VIDA .....	49
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>61</b>
1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	66
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
1. DEFINICIÓN DE LA SERIE.....	71
2. CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO DEL GLOBAL DE LA SERIE.....	72
2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO.....	72
2.2 ESTUDIOS REALIZADOS AL DIAGNÓSTICO.....	74
2.3 TRATAMIENTOS RECIBIDOS .....	76
2.4 EVOLUCIÓN DEL RECuento DE PLAQUETAS.....	82
2.5 HEMORRAGIAS EN EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO .....	84
2.6 HEMORRAGIAS GRAVES EN TODO EL PERIODO DE SEGUIMIENTO .....	85
3. DIFERENCIAS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL PERIODO DE DIAGNÓSTICO .....	86
4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN A TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA .....	91
5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (RECuento PLAQUETARIO MAYOR DE 100 X10 <sup>9</sup> /L EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO) .....	95
6. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES. DIAGNÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES.....	98
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>101</b>
1. DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA SERIE .....	103

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES .....	103
1.2 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	107
1.3 TRATAMIENTOS RECIBIDOS .....	110
1.4 RELACIÓN ENTRE SANGRADO Y TRATAMIENTO .....	112
1.5 RECUENTO DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN .....	113
1.6 HEMORRAGIAS EN EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO .....	115
1.7 HEMORRAGIAS GRAVES EN EL PERIODO DE SEGUIMIENTO.....	115
2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE TROMBOCITOPENIA CRÓNICA .....	117
3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (RECUENTO PLAQUETARIO MAYOR DE 100X10 <sup>9</sup> /L EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO) .....	123
4. DIFERENCIAS DE MANEJO DE LOS PACIENTES TRAS LA PUBLICACIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE 2011 .....	124
5. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES, EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS DE DESARROLLAR OTRAS ENFERMEDADES .....	127
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>133</b>



## **ABREVIATURAS**

**ANAS:** Anticuerpos antinucleares

**aPL:** Anticuerpo antifosfolípido

**ASH:** American Society of Hematology

**CX3CL1:** Ligando L1 de la citoquina proinflamatoria CX3C

**CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**DE:** Desviación estándar

**EDTA:** Ácido etilen-diamino-tetra-ácetico

**EMA:** European Medicines Agency

**FcR:** Fracción Fc del receptor

**FDA:** Food and Drug Administration

**Gp:** Glicoproteína

**GRADE:** Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation working Group

**HIC:** Hemorragia intracraneal

**H. Pylori:** Helicobacter pylori

**HRQoL:** Calidad de vida relacionada con la salud

**ICIS:** Intercontinental Childhood ITP Study Group

**ICV:** Inmunodeficiencia Común Variable

**IgA:** Inmunoglobulina A

**Ig-antiD:** Inmunoglobulina anti D

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IGIV:** inmunoglobulina intravenosa

**IL-22:** Interleukina veintidós

**IgM:** Inmunoglobulina M

**ITP:** Immune Thrombocytopenia Primary (Primary Thrombocytopenia Immune)

**IWG:** International Working Group

**KIT:** kids' ITP Tools

**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico

**NOPHO:** Nordic Society Paediatric Haematology and Oncology

**NR:** No respuesta

**OR:** Odds ratio

**PTI:** Primaria Trombocitopenia Inmune (Trombocitopenia Inmune Primaria)

**R:** Respuesta

**RC:** respuesta completa

**SEHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

**TGF  $\beta$ 1:** Factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1

**T reg:** Linfocito T regulador

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

## **INTRODUCCIÓN**

La trombocitopenia inmune primaria anteriormente conocida como púrpura idiopática trombocitopénica es una entidad adquirida de origen autoinmune. Puede manifestarse tanto en niños como adultos y se caracteriza por un descenso aislado del recuento de plaquetas. Dependiendo del grado de trombocitopenia, la enfermedad conlleva un aumento del riesgo de sangrado (1). Su diagnóstico y tratamiento han sido siempre controvertidos. En los últimos años ha recobrado gran interés al expandirse el conocimiento de las bases fisiológicas del sistema inmune y con ello conocer mejor la fisiopatología de todas las enfermedades autoinmunes.

Además, el desarrollo de nuevos fármacos, para aquellos casos hasta este momento más complejos, como son las trombocitopenias inmunes crónicas, también ha impulsado el interés en una enfermedad con escasos retos terapéuticos hasta ese momento.

Por todo esto, a lo largo de las próximas páginas se repasará diversos aspectos de la enfermedad, desde su definición actual, su nomenclatura o las reuniones de consenso tratando de adaptar la terminología tanto de las fases de la enfermedad como de las respuestas al tratamiento, hasta la fisiopatología, el diagnóstico o el tratamiento. Se revisarán también los factores predictores de evolución a trombocitopenia inmune primaria crónica. Este punto resulta de gran importancia, ya que a día de hoy son las únicas variables capaces de adelantar un pronóstico en estos pacientes.

Finalmente, se revisará un tema también de gran interés en la medicina actual como es la calidad de vida de estos pacientes. En el pasado el interés en el cuidado de estos pacientes se centraba casi exclusivamente en evitar el elevado riesgo hemorrágico. Sin embargo, hoy en día, siendo de gran importancia este punto, los trabajos no dejan de abordar el mantenimiento en la calidad de vida como la meta a perseguir cuando nos enfrentamos a esta enfermedad.

## **1. DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA**

La revisión publicada en 2008 por Ruggeri y colaboradores, evidencia la diversidad de criterios clínicos y términos empleados para designar y clasificar esta enfermedad (2).

Esto ha supuesto un obstáculo a la hora de comparar la evolución clínica de los pacientes y los resultados obtenidos con diferentes tratamientos. Ha complicado la creación y aplicación de guías clínicas basadas en la evidencia. En 1996 la Sociedad Americana de Hematología (ASH del inglés American Society of Hematology) publicó una guía exhaustiva sobre trombocitopenia inmune primaria (3).

Esta guía se basaba principalmente en la opinión de los expertos y durante muchos años ha supuesto una auténtica guía de referencia para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. No obstante, en los últimos tiempos se ha acrecentado la necesidad de homogeneizar criterios, en parte debido a la aparición de nuevas terapias con distintos mecanismos de acción y resultados terapéuticos.

Para dar respuesta a esta necesidad, se ha realizado un importante esfuerzo por parte de las distintas sociedades científicas, no solo por unificar la terminología empleada, (definición, fases, respuesta al tratamiento, evolución de la enfermedad...), sino también para actualizar las recomendaciones de tratamiento. Este esfuerzo se tradujo en tres publicaciones internacionales. Las dos primeras, tras la reunión de dos grupos de colaboración internacional en 2009 y 2010 (1,4).

En la primera publicación, el Grupo Internacional de Trabajo (IWG, del inglés International Working Group) reunido en Vivenza en 2007, y constituido por un panel de expertos en trombocitopenia, propone una guía que incluye términos, definiciones y criterios de evolución para esta enfermedad (1). Las cuestiones específicas relativas a los pacientes pediátricos habían sido elaboradas previamente por el Grupo Intercontinental de estudio de la PTI pediátrica (ICIS, del inglés Intercontinental Childhood ITP Study Group), y posteriormente discutidas y consensuadas en el IWG (1).

En la segunda publicación se incluye un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (4). La tercera

publicación realizada en 2011, es el resultado de la actualización de la guía de la ASH de 1996 (5). Los autores realizaron una revisión exhaustiva de la literatura y han basado sus recomendaciones en la evidencia según el sistema GRADE. La guía incluye recomendaciones para pacientes con trombocitopenia inmune primaria y secundaria tanto en adultos como en niños, pero no para neonatos.

A propuesta de los comités de expertos referidos, la denominación previa de "púrpura trombocitopénica idiopática" se sustituyó por "*trombocitopenia inmune primaria*". *Inmune*, para primar el mecanismo inmunológico de destrucción de plaquetas mediado por autoanticuerpos y linfocitos T. *Primaria* para indicar la ausencia de causas reconocibles. Pero la palabra "*púrpura*", sin embargo, se considera inapropiada ya que en muchos pacientes el sangrado está ausente. No obstante, se promueve el mantener su acrónimo clásico tanto en inglés: ITP (del término inglés, ya en desuso: Immune Thrombocytopenic Purpura, y ahora *Immune Thrombocytopenic and Primary*), como en español PTI (Púrpura trombocitopénica Idiopática antiguamente, y ahora de *Primaria Trombocitopenia Inmune*). Por este motivo, a partir de este momento en este trabajo hablaremos de PTI para referirnos en todo caso a la Trombocitopenia Inmune Primaria (1,4,5).

En estos consensos también se establece el punto de corte de la cifra de plaquetas para el diagnóstico de PTI en  $100 \times 10^9/L$ . Usar una cifra concreta de plaquetas para realizar el diagnóstico, permite unificar criterios a la hora de comparar resultados. La recomendación se basa por un lado en un estudio prospectivo, en el que solo un 6,9% de los adultos con plaquetas entre 100 y  $150 \times 10^9/L$  desarrollaban una trombocitopenia moderada persistente (6). Por otro lado, en que en determinadas poblaciones no occidentales se han descrito recuentos de plaquetas entre 100 y  $150 \times 10^9/L$  en sujetos sanos (1,7). Finalmente, con esta cifra se descartan las mujeres con trombocitopenia fisiológica asociada al embarazo, de carácter benigno y que no requieren seguimiento (8).

El término trombocitopenia inmune *secundaria* incluye todas las formas de trombocitopenia inmune excepto la *primaria* (1). Las trombocitopenias secundarias engloban aquellas producidas por fármacos o enfermedades subyacentes. Algunas formas infrecuentes de trombocitopenia como la *fetal*

y *neonatal aloimmune* y la *púrpura postransfusional* mantienen sus nomenclaturas previas. En el resto de formas secundarias, el nombre de la patología asociada irá seguida entre paréntesis, por ejemplo "PTI secundaria (asociada a *lupus eritematoso sistémico*)".

Debido a la gran prevalencia de infecciones por *Helicobacter pylori* en algunas regiones, los casos de PTI asociados a esta infección "PTI secundaria (*Helicobacter pylori*)" requieren confirmar la resolución de la trombocitopenia tras la erradicación de la infección. En los casos de trombocitopenia secundaria a la exposición de fármacos, deberá usarse el término *inducida por fármacos* "PTI secundaria (inducido-quinina)" (1). La trombocitopenia inducida por heparina mantiene su denominación original debido a sus características específicas (9).

La distinción entre primaria y secundaria es significativa desde el punto de vista de la historia natural de la enfermedad y su manejo terapéutico. En las trombocitopenias secundarias a determinadas patologías, el tratamiento suele estar dirigido por norma general, al trastorno subyacente (10). En el caso de la trombocitopenia asociada a drogas generalmente remite al poco tiempo de retirar el fármaco desencadenante, al contrario que las trombocitopenias de origen inmune, y en los casos más graves puede precisar transfusiones de plaquetas como tratamiento exclusivo inicial, a diferencia de las inmunoglobulinas empleadas como tratamiento de primera línea en las PTI primarias (11).

Hay diferentes criterios respecto a la clasificación de la trombocitopenia cuando existen anticuerpos antinucleares y/o antifosfolípido (aPL) en ausencia de manifestaciones clínicas sugestivas de *lupus eritematoso sistémico* (LES) o síndrome antifosfolípido (12,13). Algunos grupos de trabajo clasifican estas trombocitopenias como secundarias (10). El riesgo aumentado de trombosis en los casos con anticuerpos aPL descrito en algunos estudios es controvertido. El IWG las incluye en el grupo de las primarias, ya que consideran que la presencia de anticuerpos antifosfolípido no modifica el manejo estos pacientes (14). La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) publicó sus guías actualizadas recogiendo todos estos aspectos de manera detallada, acompañados de recomendaciones de estudio y tratamiento en 2011 (15).



Con la finalidad de cuantificar el grado de aplicación de los nuevos criterios publicados por los grupos mencionados previamente, M. Michel realiza una revisión de publicaciones sobre PTI, posteriores a dichos consensos (16). Se revisan 200 publicaciones. En el 80% de ellas, se aplicó la nueva terminología propuesta, mientras que un 20% de los artículos seguían usando el término púrpura trombocitopénica autoinmune. El 90% de los trabajos emplearon la cifra de  $100 \times 10^9/L$  plaquetas como punto de corte (16).

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

La trombocitopenia inmune primaria es una de las principales causas de trombocitopenia en pediatría. La incidencia global de la enfermedad es de 3,9 por 100.000 habitantes/año (17) y en la población infantil, se estima que la incidencia es de aproximadamente de 1,9 a 6,4 casos anuales por cada 10.000 niños (18,19). Terrell DR y colaboradores publicaron en 2009 un estudio sobre ocho artículos con el fin de determinar la incidencia real de la enfermedad en la población pediátrica y adulta. Finalmente los autores basaron sus resultados en cuatro publicaciones europeas con datos de 1966 hasta 2009 para estimarla (18).

La incidencia de PTI parece aumentar a partir de 1985 con el uso generalizado de los analizadores automáticos de sangre y la realización de hemogramas de forma rutinaria. Sin embargo, es probable que esta incidencia esté subestimada ya que se basa principalmente en pacientes que desarrollan trombocitopenia sintomática y son hospitalizados (19).

La PTI puede presentarse a cualquier edad, pero los pacientes pediátricos de menor edad (menores de 5 años) muestran una incidencia significativamente superior que los niños más mayores (mayores de 6 años). En un estudio prospectivo realizado en cinco Países Nórdicos entre 1998 y 2000, la incidencia anual de PTI fue de 4,8 por 100.000 niños menores de 15 años. La mitad de los pacientes tenían edades comprendidas entre el año y los cuatro años y el 80 por ciento eran menores de ocho años (20). A diferencia de los adultos (mayores de 18 años), en los que la enfermedad predomina en el sexo femenino, en la edad pediátrica parece existir un

discreto predominio en niños sobre las niñas, especialmente en el grupo de edad comprendido entre los 2 y los 5 años (19).

Estos hallazgos publicados por Yong y colaboradores son coherentes con publicaciones previas, en las que el ratio masculino femenino decrece con la edad (19). Según el registro del ICIS, en el que se incluyeron más de 2.000 niños, con edades comprendidas entre tres meses y 16 años, en los menores de 12 meses la relación masculino/femenino fue de 1,73:1 (21). Sin embargo, el predominio masculino fue mínimo en edades posteriores con un ratio 1,01:1 en mayores de 10 años (21).

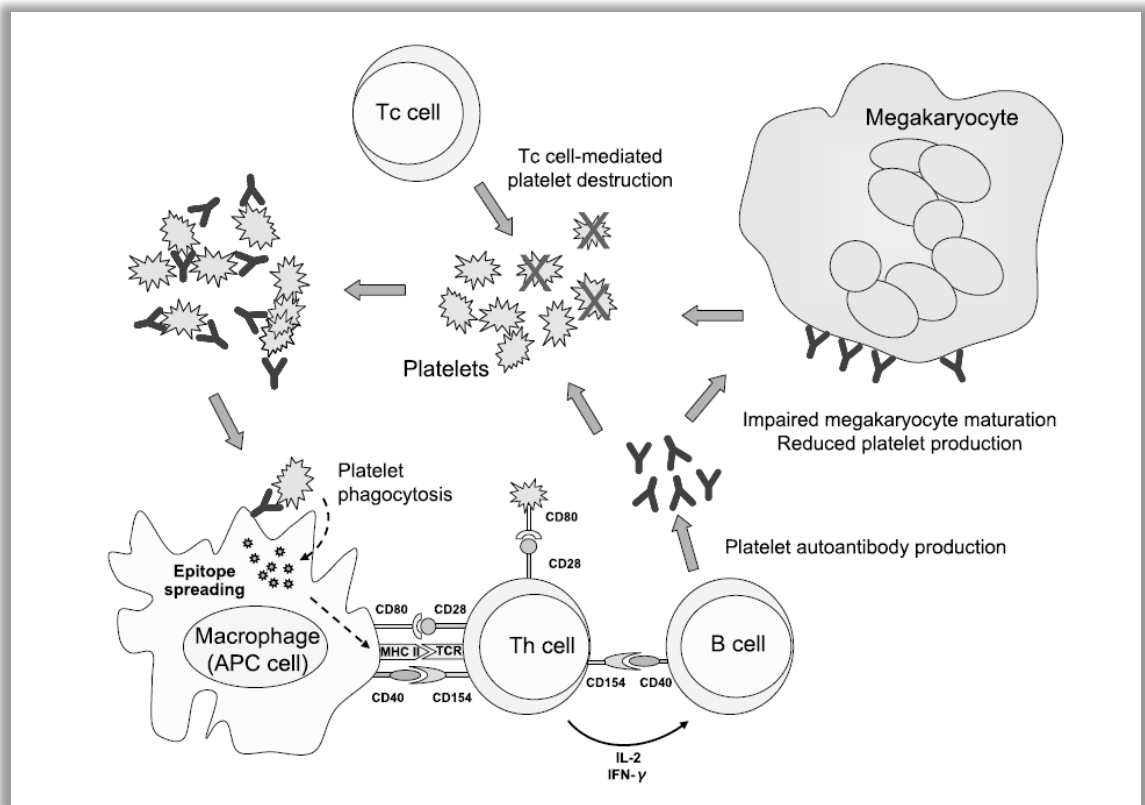
En el 60 % de los casos aproximadamente, está descrito el antecedente de infección viral en el mes previo, principalmente en los menores de 5 años (19). El porcentaje de pacientes con antecedentes de infección viral en las semanas previas a su diagnóstico decrece con la edad (19). Se han reportado fluctuaciones estacionales. Los pacientes diagnosticados de PTI durante los meses de invierno (diciembre-febrero) presentaban mayor incidencia de infecciones virales previas a la aparición del cuadro, en comparación con los niños diagnosticados en otros periodos del año (junio-agosto) (19). No obstante, estos datos no son del todo consistentes.

Gran parte de los estudios realizados en los últimos años para encontrar una causa de la PTI se han dirigido a buscar una posible asociación de la enfermedad con las vacunas, especialmente la vacuna triple vírica. Yong y colaboradores reportaron en un 8.6% de los casos de PTI la existencia del antecedente de vacunación en las 6 semanas anteriores al diagnóstico de esta patología. En el 40.9% de los niños con antecedentes de inmunización, la vacuna suministrada había sido la triple vírica (19). Diversos estudios respaldan la posibilidad de que las vacunas, especialmente la triple vírica, puedan constituir un agente causal de la PTI (20,22).

### 3. FISIOPATOLOGÍA

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad heterogénea, tradicionalmente caracterizada por un incremento de la destrucción de plaquetas y consecuentemente una trombocitopenia. En los últimos años se ha publicado abundante información sobre la etiopatogenia de la PTI, sin embargo, aún hoy en día no están claros los mecanismos exactos que la producen.

Existen datos que sugieren que la destrucción de plaquetas se produce por un mecanismo inmunológico, pero también se ha comprobado una disminución de la producción de plaquetas a nivel del megacariocito (23). Se desconoce el mecanismo concreto que origina la disfunción del sistema inmune. No está claro si el desencadenante inicial es una disfunción de los linfocitos B, o de las células T, o es una activación anómala de sistema mononuclear fagocítico. Algunos autores incluso sugieren que la alteración inicial podría localizarse en la megacariopoyesis (figura 1) (24).

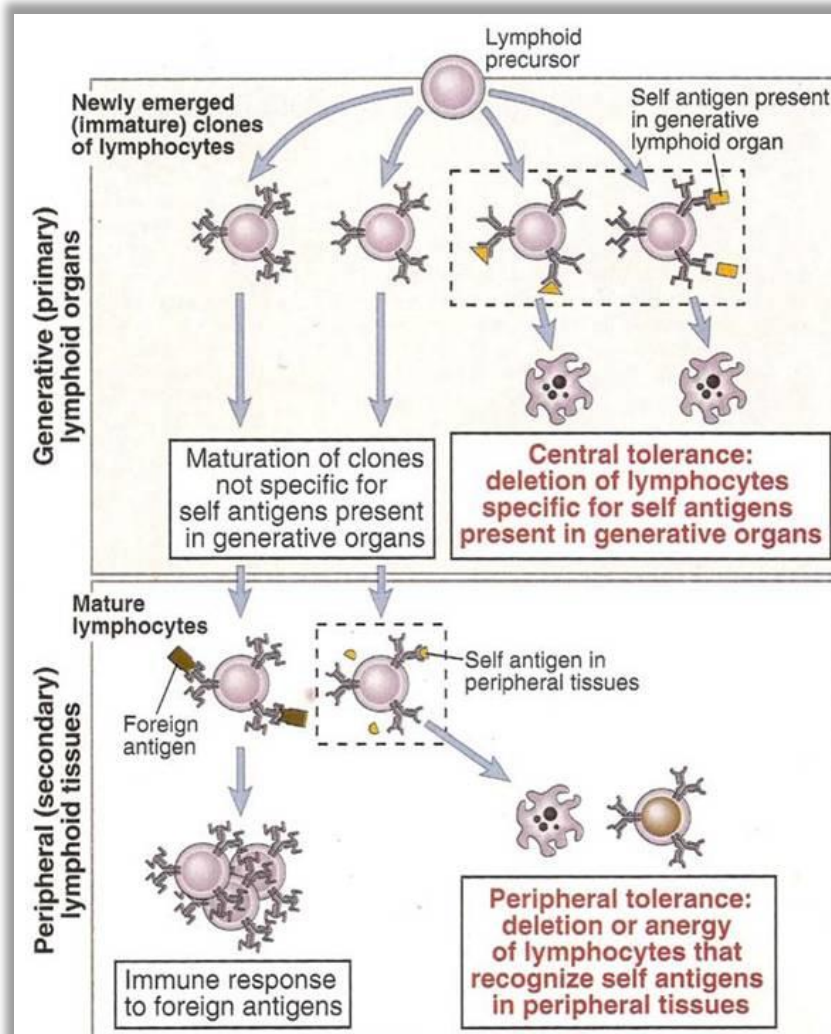


**Figura 1:** Representación simplificada de las bases fisiopatológicas de la enfermedad (tomada de Stasi R et al. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13)

En lo que no existen dudas en los últimos estudios sobre la patogenia de la enfermedad, es el papel central que tiene la pérdida de tolerancia inmunológica en los pacientes con trombocitopenia inmune.

### **3.1 TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**

El sistema inmune tiene varios mecanismos para establecer y mantener la tolerancia inmune. El primer mecanismo de control es la tolerancia central a nivel del timo. A este nivel se eliminan los linfocitos T que se están diferenciando y que tienen receptores antígeno específicos con alta afinidad para auto-antígenos intratímicos. Solo los linfocitos T que expresen receptores antígeno específicos con baja afinidad por auto- antígenos intratímicos, o aquellos cuyos receptores sean específicos de antígenos ausentes en el timo, maduran y pasar a formar parte del pool de linfocitos T periféricos (figura 2) (23,24).



**Figura 2: Tolerancia inmunológica**

**Tolerancia central y periférica: los precursores linfoides madurarán y proliferarán en contacto con antígenos no autoreactivos. Sin embargo, aquellos con alta afinidad por antígenos autoreactivos serían eliminados.**

A pesar de esto algunos linfocitos T con receptores para autoantígenos, pueden pasar a la circulación y ser potencialmente un problema al formar parte del repertorio de linfocitos T del individuo. El control, una vez superado el timo, se denomina tolerancia periférica. La tolerancia periférica tiene varios mecanismos implicados. Por ejemplo, estos linfocitos pueden convertirse en anérgicos (no funcionantes) o pueden entrar en apoptosis si no reciben los estímulos adecuados. Además los linfocitos T reguladores actúan controlando estos linfocitos potencialmente autorreactivos. Además esta tolerancia periférica se consigue también por la eliminación de linfocitos B en la médula ósea. Los linfocitos B que expresan receptores de superficie para las

inmunoglobulinas con alta afinidad por antígenos de membrana autorreactivos, son progresivamente eliminados al ir madurando en la médula ósea. La mayoría de los anticuerpos inicialmente expresados por los linfocitos B inmaduros son autorreactivos. Casi todas estas células se eliminan en la población que irá madurando en dos puntos de control fundamentales en la maduración de los linfocitos B (23,24).

A pesar de todos estos controles, un escaso número de linfocitos B y T autorreactivos sobrevivirán y quedarán quiescentes en la mayoría de los casos en el individuo. Sin embargo, en algunos casos, reciben un estímulo específico que provoca su activación, y expansión.

### **3.2 FACTOR ANTIPLAQUETARIO**

Clásicamente, la PTI es secundaria a la formación de autoanticuerpos IgG específicos, que opsonizan las plaquetas del individuo. Harrington y colaboradores proporcionaron en 1951 la primera evidencia de que la PTI está causada por un factor plasmático antiplaquetario (25). Describieron que la infusión del plasma de un paciente con PTI en un sujeto sano desencadenaba una PTI y demostraron que el factor desencadenante de la trombocitopenia se encontraba en una fracción de la inmunoglobulina G que reacciona con las plaquetas autólogas (26). Basándose en la trombocitopenia transitoria que presentan los recién nacidos de madre con PTI, se llegó a la conclusión de que se trata de un anticuerpo antiplaquetar. En 1982 Van Leeuwen y colaboradores identificaron anticuerpos antiplaquetarios dirigidos frente a glicoproteínas específicas de la superficie de las plaquetas como GPIIb/IIIa (27).

No parece que el hecho de estar recubiertas por anticuerpos, produzca una alteración en la función de las plaquetas ya que es poco frecuente que pacientes con más de  $50 \times 10^9$  /L presenten sangrados graves (23). Lo que se produce es un aumento de su destrucción mediada por el receptor FcR, por macrófagos en el sistema reticuloendotelial, a nivel del bazo principalmente, pero también en hígado y médula ósea. En 1916 Kaznelson realizó por primera vez una esplenectomía en un paciente diagnosticado de PTI tras la cual se normalizaron las plaquetas en el paciente (28).

Se ha demostrado que la destrucción de las plaquetas por el sistema fagocítico mononuclear genera además nuevos antígenos plaquetarios. Esto explica el que los pacientes con PTI crónica tengan anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra múltiples glicoproteínas como la GPIIb/IIIa, la GPIb/IX y la GPIa/IIa. No está claro cuál es el fenómeno o agresión que desencadena la formación de anticuerpos antiplaquetarios inicialmente (29).

### **3.3 FACTOR DESENCADENANTE**

Aunque el vínculo exacto no se ha podido demostrar, se cree que el factor desencadenante podría ser una infección o una vacuna. Se considera que dos tercios de las PTI diagnosticadas en niños, podrían tener un origen infeccioso, mayoritariamente viral (23,30). Los anticuerpos frente al agente viral provocarían una reacción cruzada con los antígenos normales de las plaquetas. La trombocitopenia secundaria a infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, parvovirus B19, el virus de Ebstein-Barr o el virus varicela zoster podría estar desencadenada por este mecanismo (31,32). Sin embargo, en los últimos años, se han identificado PTI aparentemente idiopáticas pero que realmente son secundarias a infecciones persistentes desconocidas por alguno de estos virus (33).

El adecuado manejo de estas trombocitopenias, secundarias por ejemplo a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C requiere su reconocimiento. Una vez demostrada la relación con infección crónica por alguno de estos virus, el tratamiento dirigido frente al agente infeccioso es la única vía de recuperación de la trombocitopenia.

Determinados componentes bacterianos como los lipopolisacáridos pueden adherirse a la plaqueta y aumentar la fagocitosis plaquetar (23). La infección por *Helicobacter pylori* podría también contribuir al desarrollo de la PTI por un mecanismo desconocido de mimetismo inmunológico (34). Este mismo mecanismo de mimetismo inmunológico está descrito y caracterizado para la infección por virus de la hepatitis C, en que se ha descrito una estrecha similitud entre el antígeno viral y la GPIIIa (35).

### **3.4 PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNE**

El eje central de la etiopatogenia de la PTI sería la pérdida de tolerancia inmunológica hacia los antígenos específicos de las plaquetas, desencadenada por alguno de los estímulos antes señalados. El mecanismo etiopatogénico más extendido se sustenta en la idea de que las plaquetas expresarán en su superficie antígena a los que se fijarán los anticuerpos causantes del cuadro.

Esta expresión de antígenos y la unión de anticuerpos puede deberse a:

- la adsorción del antígeno a la plaqueta,
- el depósito de los inmunocomplejos circulantes en la membrana plaquetar, o
- la exposición de criptoantígenos de las plaquetas.

En cualquiera de estos casos, al pasar la plaqueta “marcada” por el anticuerpo, en la proximidad de las células del sistema monocito/macrófago, las células presentadoras de antígenos internalizan y degradan este complejo (plaqueta-anticuerpo). La célula se activa y expone los epítomos en su superficie unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (24,36).

Estos antígenos, en presencia de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad son fundamentales para la generación de epítomos nuevos o crípticos, que como ya hemos comentado anteriormente darán lugar a multitud de autoanticuerpos frente a muy diferentes antígenos (23).

Esta exposición en la superficie de la célula presentadora de antígenos hará que se unan linfocitos CD4+ a través de su receptor específico. El efecto coestimulador de la unión del ligando de CD40 (CD40L) del linfocito CD4, al receptor CD40 del macrófago, promueve la proliferación de clones de diferentes linfocitos T, antígeno específicos que van a realizar tres funciones (23,24):

1. Generar clones específicos de linfocitos B productores de auto - anticuerpos frente al epítomo entregado (mediante la cooperación entre linfocitos T y linfocitos B).



2. Liberación de citoquinas que favorecerán la respuesta inmune, fenómenos inflamatorios y también actuarán sobre algunas áreas de la hematopoyesis.
3. Generación de células de memoria.

Los clones de linfocitos B generadores de autoanticuerpos amplían la respuesta generando más anticuerpos ante posteriores contactos con los antígenos específicos, que se fijarán no solo a las plaquetas, sino también a los megacariocitos. Esta unión a los megacariocitos podrá afectar a su maduración, lo que explicaría la reducción en la producción plaquetaria según algunos autores (23).

Por otro lado la célula presentadora de antígenos puede exponer también epítopos ante los linfocitos CD8+ que actúan mediante citotoxicidad directa sobre las plaquetas o sus precursores en la médula ósea (36).

También se han estudiado otros factores inmunológicos que podrían estar implicados en la PTI, como los defectos en el número y/o función de los linfocitos T reguladores (T reg). Esta teoría, está apoyada clínicamente por un estudio que muestra una reducción del número, y un defecto en la capacidad de supresión de las células Treg en pacientes con PTI en relación con controles sanos y la normalización de las cifras y la función reguladora, especialmente de pacientes respondedores al rituximab (36).

### **3.5 PAPEL DE LA CITOKINAS**

En los últimos años se ha investigado la posibilidad de encontrar diferencias en los niveles plasmáticos de determinadas citoquinas implicadas en los mecanismos de autoinmunidad, tanto en niños con PTI de reciente diagnóstico como crónica respecto a niños sanos.

Como ya hemos comentado, la activación de los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos provocará expresión de citoquinas, pero además se ha demostrado activación del sistema inmune a otros niveles, por lo que la expresión de citoquinas estará indudablemente alterada.

Recientemente, Jernas M y colaboradores analizaron los niveles del ligando L1 de la citoquina proinflamatoria CX3C (CX3CL1), el factor de

crecimiento transformante  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ ) y la pleiotrópica interleukina 22 (IL-22). Los autores encuentran niveles plasmáticos más bajos de la citoquina inmunoreguladora TGF- $\beta 1$  en pacientes pediátricos con PTI activa, tanto de reciente diagnóstico como crónica, respecto a una cohorte de niños sanos (37). Sin embargo, con la remisión de la enfermedad tanto espontánea como tras tratamiento, bien con esteroides y/o inmunoglobulinas, los niveles de TGF- $\beta 1$  se normalizaron en estos niños (37,38).

También hallaron cifras significativamente altas de CX3CL1. El CX3CL1 se adhiere al endotelio induciendo la adhesión y degranulación plaquetar y en su forma fragmentada y soluble, actúa como potente agente quimiotáctico para monocitos y macrófagos. Además, se encontraron niveles aumentados del receptor R1 para el ligando CX3CL1 en los linfocitos T de los niños recién diagnosticados de PTI respecto a los pacientes que presentan enfermedad crónica. Por lo tanto, los autores concluyen que CX3CL1 y su receptor están implicados en la PTI. Finalmente, todos los niños con PTI tenían niveles altos de IL-22 en plasma. La IL-22 juega un papel fundamental en la defensa del organismo frente a las infecciones, pero también está implicada en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la psoriasis entre otras (39,40).

Los resultados del estudio son consistentes con datos previos publicados en adultos y en niños y sugieren que estas citoquinas podrían ser biomarcadores potenciales de la enfermedad (37).

#### **4. SÍNTOMAS Y SIGNOS. CRITERIOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA**

El papel de las plaquetas en la fisiopatología de la hemostasia es fundamental en la fase primaria del proceso. Por este motivo, su alteración, provoca de manera predominante un defecto en esta fase, y un aumento de las hemorragias en el territorio capilar. Durante la enfermedad, la mayoría de los niños solo presentan sangrados leves en forma de hematomas y/o petequias. El riesgo de hemorragias graves en este grupo de pacientes es muy bajo, se relaciona con el grado y duración de la trombocitopenia, y es muy variable de unos pacientes a otros.

La manifestación hemorrágica típica en la PTI es la púrpura. El término púrpura se ha usado tradicionalmente para denominar cualquier tipo de sangrado cutaneomucoso y fue creado en la década de los 70 del siglo pasado (41). Se denomina "seca" cuando se limita a la piel y "húmeda" cuando las mucosas están involucradas (42). Los términos "húmedo" y "seco", fueron creados con el objetivo de distinguir a los pacientes con sangrado mucoso grave o hemorragias internas cuya evolución es potencialmente fatal, y aquellos con sangrados cutáneos de pronóstico más favorable. Sin embargo esta clasificación no permite diferenciar entre un simple sangrado nasal auto limitado y una epistaxis que requiere realizar una transfusión de hemáties.

Posteriormente, a lo largo de los años se han propuesto diferentes herramientas para clasificar el sangrado asociado a PTI u otras trombocitopenias (43,44,45). Ninguna ha disfrutado del suficiente consenso como para generalizar su aplicación. La escala más empleada data de 1981 (como resultado del trabajo de la Organización Mundial de la Salud), y fue creada para estandarizar el registro de la toxicidad aguda y subaguda en el tratamiento del cáncer (46). Sin embargo, esta escala tiene una sensibilidad y precisión escasas a la hora de describir el sangrado en el caso concreto de la PTI (47). La gradación se basaba en la apreciación subjetiva de las manifestaciones del sangrado y se solapan las diferentes categorías. Grado 0 (no signos hemorrágicos), grado 1 (petequias), grado 2 (pérdidas sanguíneas leves), grado 3 (importantes pérdidas sanguíneas) grado 4 (pérdidas sanguíneas que debilitan al paciente) (46). Esta escala se ha empleado en ensayos clínicos recientes como los llevados a cabo con los análogos del receptor de la trombopoyetina (eltrombopag o romiplostin) (48,49).

A finales del siglo pasado, Bolton–Maggs y Moon clasificaron las hemorragias de los pacientes con PTI de reciente diagnóstico en 4 grupos en los que los autores describen el sangrado como ausente, leve (hematomas y petequias o epistaxis menores con escasa afectación de la vida cotidiana), moderado (manifestaciones cutáneas más graves, con afectación de mucosas, epistaxis significativas y menorragias) y grave ( sangrados que requieren ingreso hospitalario y/o transfusiones, y que afectan a la vida cotidiana de paciente) (43). Para Buchanan y Adix, esta clasificación resulta inespecífica ya que no distingue claramente la localización de los sangrados

en las categorías no graves y proponen una nueva herramienta de clasificación (44). Ninguna de estas escalas, como hemos comentado, se ha generalizado. Los autores del ICIS decidieron reportar las manifestaciones hemorrágicas de más de mil niños diagnosticados de PTI en 2013, con la escala de gravedad de Bolton-Maggs (43,50,51).

En 2008, el IWG acuerda que una prioridad en la investigación de la PTI debe ser el crear una escala de evaluación específica del sangrado en la PTI (42). En la reunión del grupo en 2010, se inicia el proceso de creación de una herramienta que permita una evaluación objetiva y específica del sangrado y la calidad de vida de los pacientes con PTI. Sin embargo, los constituyentes del grupo reunidos, llegan a la conclusión de que la escala tendrá que basarse en la opinión de los expertos, ya que no existe bibliografía al respecto con suficiente evidencia científica. Uno de los objetivos de la propuesta es, que los términos empleados sean equiparables y permitan comparaciones con escalas previas aplicadas a otras patologías como el sangrado secundario a quimioterapia, o los trastornos de la coagulación (42).

Existen dos aspectos básicos y específicos de la herramienta de evaluación del sangrado en la PTI: la enumeración y definición concreta de las manifestaciones hemorrágicas relevantes en la PTI (Tabla 1) y la creación de una escala que clasifique la gravedad de estas manifestaciones (Tabla 2). El IWG, no considera el término “púrpura” muy apropiado, debido a su falta de precisión, por lo que no lo incluye en su clasificación. Tras el consenso del panel de expertos del IWG, los síntomas hemorrágicos se agrupan en tres dominios: piel (S, del inglés Skin), mucosas visibles (M, del inglés Mucosae) y mucosas internas (O del inglés Organ) (42).

Localización del sangrado	Manifestación física	Definición
<b>Piel (dermis y epidermis)</b>		
Petequias		Alteración del color de la piel, rojo o púrpura de diámetro 0.5-3 mm que no desaparece a la presión, no palpable
Equimosis		Lesión plana de coloración azulada roja o amarillenta de mayor tamaño que una petequia. La elevación indica extensión de un hematoma en capas superficiales de la piel
<b>Piel (subcutánea)</b>		
Hematoma		Bulto localizado por acúmulo de sangre
<b>Mucosas visibles</b>		
Petequias		Similar a las de la piel
Bullas vesículas o ampollas		Lesión visible de pared fina y contenido hemorrágico. Las bullas son de >5 mm. En caso de ampollas, vesículas o bullas se consideraran como bulla
Epistaxis		Cualquier sangrado nasal puede ser anterior o posterior uni o bilateral
Gingivorragia		Cualquier sangrado de encía
Hemorragia subconjuntival		Coloración rojo intenso a nivel subconjuntival, puede parecer una equimosis eventualmente
<b>Músculos y tejidos blandos</b>		
Hematoma		Cualquier colección de sangre visible, palpable o mostrada por imagen, que diseca los planos de la fascia localizada

**Tabla 1. Definición de manifestaciones hemorrágicas basada en el examen físico**

Estos tres dominios deben de ser considerados de forma independiente y los expertos recomiendan registrar el sangrado más grave para cada dominio durante el intervalo transcurrido desde la última evaluación del paciente. El sangrado cutáneo aunque resulte impactante, en general es menos peligroso que el sangrado de las mucosas que puede llegar a precisar transfusiones sanguíneas, y que el sangrado interno que puede poner en peligro la vida del niño.

El sangrado clínicamente relevante se define por la presencia de sangrado de suficiente intensidad como para precisar tratamiento, o la recurrencia de sangrado que obliga a adoptar medidas terapéuticas adicionales a las ya adoptadas, o a un aumento de dosis del tratamiento inicial (4,5). El IWG, considera una "hemorragia grave o clínicamente relevante" si presenta un grado 3 para la piel, grado 2 para mucosas o un grado 1 para otras localizaciones (S>3, M>2 y/o O>1) (42). El grado 5 queda reservado

para las hemorragias fatales (Tabla 2). El IWG recomienda realizar una breve descripción del sangrado fatal (42).

Sangrado Cutáneo					
	0	1	2	3	4
<b>Petequias</b> (no incluye petequias secundarias a esteroides ni purpura senil)	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos o igual de 10 en una zona del tamaño de la palma de la mano del paciente en la zona del cuerpo mas afectada</li> <li>- Cualquier número reportado por el paciente</li> </ul>	Más de 10 en una zona del tamaño de la palma de la mano del paciente o más de 5 en al menos 2 zonas del cuerpo diferentes una por encima y otra por debajo de la cintura	Más de 50 si están extendidas por encima o por debajo de la cintura	
<b>Equimosis</b>	Ninguno o hasta 2 en el mismo área corporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 o más en la misma zona del cuerpo, pero de tamaño inferior a la palma de la mano del paciente si son espontáneos/ desproporcionados si son secundarios a traumatismo</li> <li>- Al menos dos en dos áreas corporales diferentes pero de tamaño inferior a la palma de la mano del paciente si son espontáneos/ desproporcionados si son secundarios</li> </ul>	De 1 a 5 de tamaño superior a la palma de la mano del paciente si son espontáneos ó desproporcionados si son secundarios a traumatismo, con o sin otros mas pequeños	Más de 5 de tamaño superior a la palma de la mano del paciente si son espontáneos ó desproporcionados si son secundarios a traumatismo	
<b>Hematoma subcutáneo</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De tamaño inferior a la palma de la mano del paciente</li> </ul>	-2 de tamaño inferior a la palma de la mano del paciente, espontáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mas de 2 de tamaño inferior o al menos 1 mayor a la palma de la mano del paciente, espontáneos</li> <li>- Mas de 2 de tamaño inferior o al menos 1 mayor a la palma de la mano del paciente, desproporcionados</li> </ul>	
<b>Sangrado por heridas mínimas</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración &lt; 5 minutos</li> <li>- Cualquier episodio reportado por el paciente</li> </ul>	- Duración >5 min o interfiere con la actividad diaria del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requiere observación medica prolongada</li> <li>- Informe en el que el paciente ha sido valorado por un médico</li> </ul>	

**Tabla 2 (parte 1).** Clasificación del sangrado basado en el episodio más grave desde la última visita

Mucosas					
	0	1	2	3	4
Epistaxis	No	- Duración < 5 min	- Duración >5 min o interfiere con la actividad diaria del paciente	- Taponamiento o cauterización o ingreso	- Transfusión de hematies o descenso de Hb >2g/dl
		- Cualquier episodio reportado por el paciente		- Informe en el que el paciente ha sido valorado por un médico	
Sangrado oral/gingival	No	- Duración < 5 min	- Duración >5 min o interfiere con la actividad diaria del paciente	- Requiere observación medica prolongada	
		- Cualquier episodio reportado por el paciente		- Informe en el que el paciente ha sido valorado por un médico	
Sangrado oral ampollas /bullas hemorrágicas	No	- Menos de 3 - Cualquier episodio reportado por el paciente	- De 3 a 10 sin problemas en la deglución	- Mas de 10 o mas de 5 si dificultades en la masticación	
Sangrado por traumatismo oral o exfoliación dental	No	- Duración < 5 min	- Duración >5 min o interfiere con la actividad diaria del paciente	- Procedimientos para conseguir hemostasia o ingreso para valoración	
		- Cualquier episodio reportado por el paciente		- Informe en el que el paciente ha sido sometido a procedimientos para conseguir hemostasia o ingreso para valoración	
Hemorragia subconjuntival	No	- Petequias o hemorragias que afectan parcialmente a un ojo - Cualquier episodio reportado por el paciente	- Petequias o hemorragias que afectan parcialmente a ambos ojos o hemorragia difusa de un ojo	- Hemorragia difusa de ambos ojos	

**Tabla 2 (parte 2). Clasificación del sangrado basada en el episodio más grave desde la última visita**

Órganos y mucosas internas				
	0	1	2	3
<b>Digestivo(no explicable por lesiones mucosas visibles)</b>	No	- Cualquier episodio reportado por el paciente	- Presente en la consulta - Registrada en un informe médico	- Precisa endoscopia/hospitalización - Un informe médico indicando endoscopia/hospitalización
				- Transfusión de GR o descenso de Hb >2g/dl
<b>Pulmonar</b>	No	- Cualquier episodio reportado por el paciente	- Presente en la consulta - Registrada en un informe médico	- Precisa broncoscopia u otros procedimientos u hospitalización - Un informe médico indicando broncoscopia u otros procedimientos u hospitalización
				- Transfusión de GR o descenso de la Hb >2 g/l
<b>Hemoptisis</b>	No			- Informe médico prescribiendo endoscopia u otros procedimientos u hospitalización
<b>Sangrado traqueobronquial</b>	No			
<b>Hematuria</b>	No	- Cualquier episodio reportado por el paciente - Microscópica en el laboratorio	- Macroscópica - Registrada en un informe médico	- Macroscópica que precisa citoscopia u hospitalización - Cualquier episodio similar descrito en una informe médico
				- Transfusión de GR o descenso de la Hb >2 g/l
<b>Menorragia</b>	No	- Doblar el número de compresas o tampones en el último ciclo comparado con antes de la enfermedad o con recuentos normales de plaquetas - Score >100 PBCA en el último ciclo comparado con antes de la enfermedad o con recuentos normales de plaquetas	- Cambios de compresas o tampones cada menos de 2 horas o presencia de coágulos - Necesidad de tratamiento con fibrinolíticos o tratamiento hormonal o estudio por ginecólogo	- Menorragia aguda que precisa hospitalización o cauterización endometrial
				- Transfusión de GR o descenso de la Hb >2 g/

**Tabla 2 (parte 3). Clasificación del sangrado basada en el episodio más grave desde la última visita**



Órganos y mucosas internas (>cont)				
	0	1	2	3
<b>Hematoma intramuscular</b>	No	- Postraumático diagnosticado en consulta, desproporcionado	- Espontáneo diagnosticado en la consulta	- Postraumático o espontáneo diagnosticado en la consulta que precisa ingreso o intervención quirúrgica
		- Episodio equivalente reportado en un informe médico	- Episodio equivalente reportado en un informe médico	- Episodio equivalente reportado en un informe médico
<b>Hemartros</b>	No	- Postraumático diagnosticado en consulta, desproporcionado, con función conservada o minimamente afectada	- Espontáneo diagnosticado en la consulta, con función conservada o minimamente afectada	- Postraumático o espontáneo diagnosticado en la consulta que precisa inmovilización o aspirado articular
		- Episodio equivalente reportado en un informe médico	- Episodio equivalente reportado en un informe médico	- Episodio equivalente reportado en un informe médico
<b>Sangrado ocular</b>	No		- Cualquier hemorragia vítrea o de retina postraumática desproporcionada que afecta a uno o dos ojos con o sin visión borrosa	- Hemorragia vítrea o de retina espontánea con pérdida de visión en uno o los dos ojos
			- Episodio equivalente reportado en un informe médico	- Episodio equivalente reportado en un informe médico
<b>Hemorragia intracraneal</b>	No		- Cualquier episodio traumático que requiere hospitalización	- Cualquier episodio espontáneo que requiere hospitalización en <i>ausencia</i> de una lesión intracraneal
<b>Otros (hemoperitoneo, hemopericardio, sangrado retroperitoneal sangrado retroorbitario)</b>	No			- Cualquier episodio que requiere hospitalización durante mas de 48 horas o transfusión de GR o descenso de la Hb >2 g/l

**Tabla 2 (parte 3 cont.). Clasificación del sangrado basada en el episodio más grave desde la última visita**

### *Hemorragia Intracraneal*

La *hemorragia intracraneal*, merece un apartado especial. Es la complicación más grave y temida de la PTI. El tratamiento de la enfermedad tiene como objetivo principal evitar dicha complicación. No obstante la gran mayoría de los pacientes, no presentan sangrados graves como este, incluso cuando los recuentos de plaquetas son muy bajos.

Los principales factores que predisponen al sangrado del sistema nervioso central, incluyen recuentos de plaquetas bajos, tratamientos previos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, traumatismo craneoencefálico, vasculitis asociada a lupus eritematoso sistémico y la existencia previa de malformaciones vasculares cerebrales (52,53).

En 2009 Psaila y colaboradores publican una serie de 40 pacientes con PTI y hemorragia intracraneal en la que analizan los factores de riesgo de sangrado en el sistema nervioso central y las consecuencias clínicas de dicho sangrado (54). La incidencia estimada de hemorragia intracraneal por los autores fue del 0,19% al 0,78% acorde con la descrita en series previas (53,55,56,57).

Uno de los objetivos del trabajo de Psaila y colaboradores fue determinar qué factores permiten identificar a los niños con PTI y alto riesgo de sangrado intracraneal. Los autores concluyen que excepto en los casos en los que la hemorragia del sistema nervioso central fue la manifestación clínica inicial de la PTI, el antecedente de traumatismo craneal y la hematuria se asociaron de forma significativa con la hemorragia intracraneal en aquellos niños con trombocitopenia grave (58).

La trombocitopenia grave, no se considera por sí sola, factor de riesgo suficiente para presentar sangrado cerebral ya que la gran mayoría de los niños con cifras de plaquetas inferiores a  $20 \times 10^9/L$  no presentaron esta complicación. No obstante, el 75% de los pacientes pediátricos con hemorragia intracraneal, presentaban recuentos inferiores a  $10 \times 10^9/L$  y el 90% a  $20 \times 10^9/L$  plaquetas (58). Tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico fue el factor más frecuente, principalmente en menores de 3 años, y en niños con más de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas.

La hematuria tanto macroscópica como microscópica se asoció de forma significativa con esta grave complicación. Los autores señalan que los sangrados en otras localizaciones (epistaxis, gingivorragias o sangrados gastrointestinales) fueron más frecuentes en los pacientes con sangrado intracraneal, sin embargo no alcanzaba significación estadística. En este estudio no se encontró relación con el uso previo de antiinflamatorios no esteroideos, ni con las malformaciones arteriovenosas. La mortalidad fue del 25% (10/40) (58). Esta mortalidad es inferior a la recogida en trabajos previos. Butros y Bussel realizan una revisión de casos publicados de HIC en niños entre 1954 y 1998, en la que la mortalidad fue del 55% (53).

Sin embargo este dato debe tomarse con muchas reservas ya que al tratarse de una revisión de casos publicados probablemente esté sesgado al haberse recogido en publicaciones solo los casos más graves (53). De los pacientes supervivientes en la serie de Psaila y colaboradores, diez presentaron secuelas neurológicas. Por lo tanto, y aunque la incidencia de hemorragia intracraneal en niños con PTI es baja, la mitad de ellos fallecieron o tuvieron déficits neurológicos. Los pacientes con sangrado cerebral en la primera semana tras el diagnóstico, presentan peor pronóstico, probablemente porque son pacientes que responden peor a las terapias (59,60). Por ello tiene especial relevancia, que el 45% de los niños de la serie sangraran en la primera semana del diagnóstico y en un 25% de los casos fue la primera manifestación clínica de la PTI. Un 20% de los casos, presentaban una PTI crónica cuando ocurrió el sangrado (53).

Estos resultados, según la publicación, orientan hacia un manejo conservador de la PTI en la mayoría de los casos, siendo solo en situaciones de riesgo elevado cuando el manejo de la enfermedad debe ser más agresivo.

Aunque sin la repercusión de las manifestaciones hemorrágicas, en los últimos años ha cobrado gran interés el estudio y valoración de un síntoma asociado a la enfermedad, la *fatiga*. De manera general, la fatiga es un síntoma importante, con gran influencia en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en los pacientes con enfermedades crónicas (61,62). Un número significativo de pacientes adultos y pediátricos con PTI refieren fatiga. La fatiga tiene un marcado carácter subjetivo y resulta difícil de definir y más

aún de cuantificar. Se podría definir como un estado de cansancio permanente, debilidad, o agotamiento físico, mental o ambos (62).

En un estudio publicado por Blatt y colaboradores, los autores reportaron que el 22% de los niños (6/27) con PTI manifestaron fatiga que se resolvió con la elevación del recuento de plaquetas (61).

## 5. DEFINICIÓN DE LAS FASES DE LA ENFERMEDAD

Tras la reunión de consenso del IWG los autores describen tres fases en la evolución de la PTI (1).

1. Recomiendan usar el término "**de reciente diagnóstico**" en vez de "aguda" para describir las formas de PTI durante los tres primeros meses tras el diagnóstico.
2. Proponen el término "**persistente**" para designar aquellas alteraciones que duran entre 3 y 12 meses. Esta categoría incluye pacientes que no alcanzan la remisión completa y pacientes que no son capaces de mantener la respuesta tras la retirada del tratamiento antes de los 12 meses.
3. La denominación PTI "**crónica**" que tradicionalmente se usaba para designar a las trombocitopenias de  $<150 \times 10^9/L$  que duraban más de 6 meses, en la nueva definición se reserva para los pacientes con trombocitopenia de  $<100 \times 10^9/L$  que persiste más de 12 meses y en los que la remisión espontánea es menos probable (63,64,65).

En la publicación de 2013, Michel revisa los diferentes ensayos clínicos sobre PTI diseñados en los últimos años buscando la aplicación de la nueva terminología recomendada para las diferentes fases evolutivas de la enfermedad (16).

El autor concluye que a pesar de los cambios introducidos, algunos estudios todavía no tienen en cuenta los términos propuestos por el IWG. Sin embargo otros estudios secundan claramente las nuevas definiciones para diseñar sus estudios como es el caso de Kühne y colaboradores "*Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative*

Immune Thrombocytopenia Study Group” (66) o Gudbrandsdottir y colaboradores “Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in *newly diagnosed* patients with primary immune thrombocytopenia” (67).

## **6. DIAGNÓSTICO**

### **6.1 HISTORIA CLÍNICA**

La trombocitopenia inmune sigue siendo una enfermedad cuyo diagnóstico se realiza por exclusión de otras patologías. No existe una prueba específica que permita realizar un diagnóstico exacto.

La historia clínica detallada y la exploración física minuciosa junto con el hemograma y el frotis de sangre periférica, son imprescindibles para establecer un diagnóstico de presunción en ausencia de datos que sugieran otras patologías.

La respuesta a tratamientos específicos de la PTI como la gammaglobulina intravenosa o la inmunoglobulina anti D apoyan el diagnóstico pero no descarta que pueda tratarse de una PTI secundaria. Una revisión retrospectiva de 492 casos publicada por Bryant y Wats en 2011 mostró un 14% de niños inicialmente catalogados de PTI que fueron eventualmente diagnosticados de otro proceso (68). El más frecuente, fue la trombocitopenia familiar, aunque el lupus eritematoso sistémico o la trombocitopenia neonatal aloinmune representaron un buen número de casos (68). Otras asociaciones a tener en cuenta en estos niños serían, la inmunodeficiencia común variable, el déficit de IgA o la infección por citomegalovirus (33,69).

La historia clínica es imprescindible en los pacientes con sospecha de PTI. La trombocitopenia puede estar producida por una gran cantidad de situaciones, incluyendo enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico o los procesos linfoproliferativos autoinmunes. Fármacos o exposición a tóxicos ambientales. Infecciones incluido el VIH o la infección por el virus de la hepatitis C. Enfermedades hereditarias como la trombocitopenia en ausencia de radio o el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los

trastornos hematológicos primarios (síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, leucemias...) (5).

Otros diagnósticos como la trombocitopenia familiar pueden también sospecharse a través de la historia clínica en pacientes con antecedentes familiares de trombocitopenia o sangrados, y trombocitopenias persistentes sin respuesta al tratamiento (4).

En un contexto diferente, no hay que olvidar que la presencia de hematomas y lesiones purpúricas en niños obliga a descartar el maltrato (4).

## **6.2 EXTENSIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA**

El hemograma y un frotis de sangre periférica revisado por un hematólogo experto, siguen siendo claves para diagnosticar la PTI (4,5). Como hemos comentado previamente la PTI se caracteriza por una trombocitopenia aislada sin otras alteraciones en el resto de las series. Sin embargo, si el paciente presenta pérdida de sangre, puede existir una anemia que será proporcional a la intensidad y duración del sangrado y se acompañará de ferropenia. Si hay anemia presente, el recuento de reticulocitos puede ayudarnos a discriminar el origen de ésta.

El frotis de sangre periférica, puede demostrar alteraciones no consistentes con el diagnóstico de PTI, tales como, esquistocitos en pacientes con trombocitopenia por síndrome hemolítico urémico. Un exceso de plaquetas gigantes o enanas puede indicar una trombocitopenia hereditaria. La pseudotrombocitopenia secundaria a EDTA causante de agregados plaquetarios también puede excluirse mediante dicho examen (4).

## **6.3 ESTUDIO MORFOLÓGICO DE MÉDULA ÓSEA**

La necesidad de un examen morfológico de la médula ósea en pacientes con PTI es controvertido. Los estudios retrospectivos de las últimas décadas, sugieren una incidencia muy baja de otros diagnósticos, basados en los resultados del estudio de la médula ósea. Calpin y colaboradores recogieron datos de 332 pacientes pediátricos, con la finalidad de evaluar la necesidad de realizar el examen morfológico de la médula ósea para descartar

otras patologías como la leucemia aguda (70,71). Los autores no encontraron ningún caso de leucemia aguda, y solo en un caso el paciente fue finalmente diagnosticado de aplasia medular (70).

La presencia de otras alteraciones, como fiebre, dolor articular, factores de riesgo de VIH, antecedentes familiares de hematomas y trombocitopenia, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o alteración en los niveles de hemoglobina, recuentos anormales de los leucocitos o alteraciones morfológicas de estos, no son características típicas de la PTI por lo que las guías clínicas recomiendan realizar exploraciones complementarias adicionales incluyendo un estudio de la médula ósea (4,5,15,72,73).

Sin embargo, en las PTI con características típicas, las recomendaciones sobre este punto aún son controvertidas. La guía del British Committee for Standards in Haematology General Haematology de 2003 propone realizar aspirado y biopsia medular a los pacientes en los que sea necesario recurrir a una segunda línea de tratamiento (esplenectomía, rituximab, inmunosupresores, agonistas de los receptores de la trombopoyetina...) (72). En el consenso publicado en 2010, Provan y colaboradores sugieren que ante la ausencia o mínima respuesta al tratamiento de primera línea, debería considerarse la posibilidad de hacer un estudio de médula (4). Esta misma recomendación se recoge en la guía de la SEHOP (15). Posteriormente la ASH en su guía de práctica clínica basada en la evidencia considera que no es necesario realizar una médula ósea en niños que no responden al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (5). Los autores también sugieren que no es necesario practicar un estudio de médula ósea en pacientes pediátricos con rasgos típicos de PTI antes de iniciar tratamiento con esteroides o antes de realizar una esplenectomía (5).

#### **6.4 DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS**

La determinación de los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA e Ig M) debe considerarse en niños al diagnóstico (15). Aunque muy habitual en la práctica clínica, la utilidad real de determinar de forma sistemática las inmunoglobulinas en todos los pacientes con PTI, parece poco clara (5). No

obstante, en los niños con PTI crónica o persistente, las inmunoglobulinas deben incluirse en su reevaluación. Niveles bajos de Ig pueden revelar patologías como la inmunodeficiencia común variable o el déficit selectivo de IgA.

Aunque los niveles de inmunoglobulinas deberían de testarse antes de la administración de la gammaglobulina, en algunas ocasiones es necesario iniciar el tratamiento antes de conocer sus cifras (4).

Los autores del consenso de 2010 no encuentran evidencias suficientes para justificar la determinación en estos pacientes de anticuerpos antiplaquetarios, antinucleares o antifosfolípido. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios IgG es poco específica y sensible, ya que en aproximadamente el 40-50% de los pacientes el test es negativo (4).

## **6.5 DETERMINACIÓN DE H. PYLORI Y SU ERRADICACIÓN**

La prevalencia del H. Pylori en pacientes con PTI, y las tasas de respuesta a su erradicación tanto en niños como en adultos muestran grandes diferencias de unos países a otros. Por ejemplo, en un estudio realizado en Italia en niños con PTI crónica, el 39% de los pacientes en los que se había erradicado la infección presentaron una remisión completa, frente al 10% de remisión espontánea en los no tratados (74). Estudios en Italia y Japón parecen mostrar mejores tasas de respuesta en adultos que en niños. La guía de 2011 de la ASH no recomienda su determinación sistemática en base a la ausencia de evidencia.

El consenso Internacional publicado en 2010 sugiere realizar el test del aliento en pacientes pediátricos que viven en zonas con elevada prevalencia de esta infección (4). España con una prevalencia entre un 53-60%, es considerado un país con prevalencias de infección en la media entre aquellos países en vías de desarrollo, con tasa de prevalencia del 70%, y aquellos con prevalencias en torno al 40% (75).

No obstante diagnosticar y tratar la infección por H. pylori, es sencillo, tiene escasos efectos secundarios, y en caso de respuesta evitaría al niño otros tratamientos prolongados y más agresivos.



## **7. TRATAMIENTO**

### **7.1 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD**

El objetivo principal del tratamiento de la PTI es el prevenir hemorragias con relevancia clínica y no el alcanzar recuentos normales de plaquetas. En la evaluación del riesgo asociado a la trombocitopenia, debe tenerse en cuenta la edad del paciente, ya que el riesgo de sangrado y las hemorragias fatales aumenta con la edad siendo inferiores en los niños en edad preescolar. En las PTI de reciente diagnóstico, la mayoría de las hemorragias fatales ocurren en adultos con cifras de plaquetas inferiores a  $30 \times 10^9/L$ . Debido a la toxicidad y potenciales efectos secundarios de los tratamientos disponibles es imprescindible evitar tratamientos innecesarios en pacientes con trombocitopenia.

La indicación de tratar en función de la cifra de plaquetas es controvertida actualmente. Las guías clínicas más actuales sugieren iniciar tratamiento en niños, exclusivamente en presencia de sangrado activo (4) (Tabla 3). La mayoría de los autores recomiendan considerar tratamiento en adultos con cifras de plaquetas inferiores a  $30 \times 10^9/L$ , pero en la población pediátrica, el ICIS recomienda no tratar en ausencia de sangrado, independientemente de la cifra de plaquetas excepto si los padres lo demandan (1). La guía de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) en su actualización de 2011, también incide en la importancia de valorar el sangrado en el paciente de nuevo diagnóstico, y sugiere un algoritmo que descansa en esta valoración como parámetro inicial para indicar tratamiento (15).

Sangrado/calidad de vida	Orientación terapéutica
<b>Grado 1.</b> Sangrado menor. Escasas petequias (<de 100) y/o 5 hematomas pequeños(<3cm de diámetro): sin sangrado mucoso	Observación
<b>Grado 2.</b> Sangrado leve. Numerosas petequias >100 y/o mas de 5 hematomas>3cm de diámetro: sin sangrado mucoso	Observación consensuada en pacientes seleccionados
<b>Grado 3.</b> Sangrado moderado. Sangrado mucoso evidente con afectación de actividad diaria	Tratamiento hasta obtener grado 1/2
<b>Grado 4.</b> Sangrado mucoso o sospecha de hemorragia interna	Tratamiento

**Tabla 3. Grado de sangrado y actitud terapéutica**

Actualmente la gravedad de la enfermedad (leve, moderada, grave) está estrechamente relacionada con el recuento de plaquetas, que es considerado como el principal factor del riesgo de sangrado. Sin embargo, el término grave se debería reservar exclusivamente para aquellos pacientes con sangrados clínicamente relevantes, es decir, que presenten al diagnóstico sangrados que requieran adoptar medidas terapéuticas, o aquellos que estando en tratamiento precisen medidas adicionales o incremento de dosis. Desgraciadamente los instrumentos usados para cuantificar el sangrado "clínicamente relevante" no están validados por estudios prospectivos por lo que no se puede proponer una definición más exacta de "sangrado relevante".

En la trombocitopenia persistente o crónica, los objetivos terapéuticos son más difíciles de establecer. Inicialmente se trata de evitar los tratamientos más agresivos como la esplenectomía o la inmunosupresión.

## **7.2 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

El Comité de expertos del IWG propone estandarizar los criterios de respuesta para emplearlos posteriormente en los ensayos clínicos. Coinciden en que la definición de respuesta al tratamiento debe reflejar cuestiones fundamentales como el riesgo de sangrado y la calidad de vida, en vez de

descansar exclusivamente en parámetros como el recuento de plaquetas. Sin embargo la cifra de plaquetas, sigue siendo un parámetro útil, objetivo y fácil de comparar (5).

Se define como "**respuesta completa**" (RC) cualquier cifra de plaquetas superior a  $100 \times 10^9$  /L mantenido más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento o en dos determinaciones separadas por siete días (1,5). "**Respuesta**" (R) se considera como un recuento entre  $30$  y  $100 \times 10^9$  /L plaquetas con un incremento del doble de las cifras basales previas (por ejemplo, pretratamiento), en ausencia de sangrado. Finalmente "**no respuesta**" (NR,) es cualquier recuento inferior a  $30 \times 10^9$  /L o un incremento inferior al doble de la cifra basal. El panel de expertos eliminó términos como "respuesta parcial" o "mínima" debido a la heterogeneidad en la aplicación de éstos (Tabla 4) (1). La corticodependencia se define como la necesidad de administrar esteroides de forma continua o en ciclos frecuentes para mantener plaquetas por encima de  $30 \times 10^9$  /L y/o evitar sangrados. Aquellos pacientes corticodependientes o dependientes de otros tratamientos se consideran "*no respondedores*". Sin embargo hay que tener en cuenta aquellos en los que se puede realizar un descenso de dosis o de la frecuencia de los ciclos sin llegar al nivel de "respuesta" (1).

Los pacientes no esplenectomizados se clasifican en "*respondedores y no respondedores*". Los pacientes no sometidos a cirugía que no responden a uno o varios tratamientos deben ser clasificados como PTI de reciente diagnóstico, persistente o crónica (dependiendo de la duración de la enfermedad) "no respondedora" al tratamiento empleado (1).

<b>Respuesta completa (RC)</b>	Recuento de plaquetas $>100 \times 10^9 / L$ en dos determinaciones separadas por 7 días en ausencia de sangrado
<b>Respuesta (R)</b>	Recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9 / L$ y un incremento del doble de la cifra basal de plaquetas en dos determinaciones separadas por 7 días en ausencia de sangrado
<b>No respuestas (NR)</b>	Recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9 / L$ o un incremento inferior del doble de la cifra basal de plaquetas o la presencia de sangrado. Las determinaciones deben realizarse en 2 ocasiones separadas por al menos 24 horas
<b>Perdida de respuesta completa</b>	Recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$ en 2 determinaciones separadas por al menos 24 horas y/o la presencia de sangrado
<b>Pérdida de respuesta</b>	Recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9 / L$ o un incremento inferior del doble de la cifra basal de plaquetas o la presencia de sangrado. Las determinaciones deben realizarse en 2 ocasiones separadas por al menos 24 horas

**Tabla 4. Definiciones de respuesta al tratamiento en la PTI. Basadas en la recomendación del IWG**

En los individuos esplenectomizados se define PTI “*refractaria*” como la PTI grave que persiste o recidiva tras la esplenectomía (1). Para considerar que una PTI es refractaria, debe ser grave o presentar un riesgo elevado de sangrado grave que requiera tratamiento. El panel de expertos reconoce que cada vez más pacientes y médicos prefieren retrasar o evitar la esplenectomía, de modo que las tasas de cirugía han descendido en las últimas cohortes. No obstante los datos disponibles demuestran que la esplenectomía consigue la curación del 60% de los casos, resultados que no se consiguen aún con otros tratamientos (76). No se ha alcanzado un consenso sobre cuando considerar *refractaria* la PTI en pacientes pediátricos. La mayoría de los niños no precisan una esplenectomía como tratamiento, debido a historia natural benigna de la enfermedad y los que se someten a la intervención suelen responder.

El tiempo de respuesta es un aspecto importante de la evaluación del tratamiento y debe constar en los estudios clínicos. La duración de la

respuesta debe calcularse desde que el paciente obtiene hasta que se pierde en los casos de recidiva.

Tras la esplenectomía el tiempo de respuesta en términos de recuento plaquetar debe considerarse al mes o dos meses sin ningún otro tratamiento asociado.

Los individuos con respuestas tardías no atribuibles a un tratamiento concreto ("remisiones espontáneas") no deben ser definidas como *respuesta o respuesta completa* (1).

### **7.3 TRATAMIENTO DE LA PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO**

Como ya hemos señalado, el objetivo del tratamiento de la PTI ha variado de forma significativa en los últimos años. Lejos de las recomendaciones anteriores, cuyo objetivo era alcanzar una determinada cifra de plaquetas, las guías actuales se basan en adquirir recuentos de plaquetas suficientes para mantener una hemostasia adecuada. El tratamiento debe estar encaminado a tratar el sangrado y/o evitar el sangrado grave, minimizando los efectos adversos del tratamiento.

La primera pregunta que se plantea está orientada hacia la necesidad de tratar o no al paciente pediátrico recién diagnosticado de PTI (77).

Basándose en diferentes estudios, la ASH en su guía del 2011 y en el Consenso Internacional publicado en 2010, recomiendan observación a los niños con PTI de reciente diagnóstico (4,5). El tratamiento debe considerarse en aquellos pacientes con riesgo de sangrado teniendo en cuenta una serie de factores que contribuyan a la toma de decisiones sobre si tratar o no. La presencia o ausencia de sangrado activo y su intensidad, el impacto sobre la calidad de vida, la presencia de factores de riesgo de sangrado añadidos o la tolerancia de los efectos secundarios del tratamiento. En los niños sin sangrado o con sangrados leves (síntomas cutáneos como hematomas y petequias) parece adecuado esperar y observar (tabla 3). En los pacientes pediátricos con epistaxis de más de quince minutos de duración, el clínico debe basar la indicación de tratamiento en el grado de sangrado.

La segunda cuestión a debate, es el tratamiento más adecuado para estos pacientes. Existen diferentes tratamientos que consiguen elevar más rápidamente la cifra de plaquetas que la opción de no tratar. Sin embargo, todos ellos presentan efectos secundarios significativos y no son capaces de modificar la historia natural de la enfermedad, ni tampoco aumentan las probabilidades de curación del niño. Como ya se ha mencionado anteriormente, su administración estaría indicada en casos de sangrados graves (72).

### **7.3.1 CORTICOESTEROIDES**

Los esteroides se mantienen como tratamiento de primera línea de la PTI en todas las guías de práctica clínica (3,4,5,78). Los esteroides tienen varios mecanismos de acción en la PTI. Por un lado, estabilizan la pared vascular, disminuyen la producción de anticuerpos antiplaquetarios, reducen el aclaramiento de las plaquetas con anticuerpos adheridos por el sistema monocito/macrófago, y finalmente alteran la unión del anticuerpo con la superficie de la plaqueta. Además, provocan inmunosupresión celular (15). Los efectos secundarios de los esteroides en niños son el principal factor limitante de su administración, por ello hay que intentar aplicar la pauta con menor toxicidad asociada. No existe acuerdo sobre los esquemas de tratamiento más adecuados. Dosis habituales de 1-2 mg/kg por un máximo de 14 días pueden resultar eficaces y elevar las plaquetas discretamente más rápido que la opción de no tratar, aunque el incremento se mantenga solo de forma transitoria (72,79). También hay evidencia de que dosis inferiores de 0.25 mg/kg durante 21 días podrían incrementar la cifra de plaquetas (80). Se han realizado algunos estudios con dosis altas de prednisolona (3-4 mg/kg) que también han resultado eficaces (81,82). En 1993 Blanchette V y colaboradores realizan un ensayo clínico con 53 pacientes aleatorizados en tres brazos de tratamiento, un grupo de pacientes tratados con gammaglobulina intravenosa, un segundo grupo de niños que recibieron altas dosis de esteroides con descenso progresivo de las dosis durante un periodo total de 21 días y el tercer brazo pacientes que no recibieron tratamiento (81). Los niños tratados con altas dosis de esteroides alcanzaban cifras de plaquetas superiores a 50.000 a los 4 días de media de iniciar el tratamiento,

comparados con los 16 días que precisaron los pacientes sin tratamiento y los 2 días en el caso de la gammaglobulina intravenosa (81,82).

Posteriormente, intentando reducir la toxicidad, se han propuesto ciclos cortos con dosis altas de corticoides. En un estudio publicado en 1998 en el que 25 niños recibían 4mg/kg de prednisolona durante 4 días, 22 de ellos alcanzaron rangos superiores a  $20 \times 10^9/L$  plaquetas al cabo de una semana de tratamiento, con mínimos efectos secundarios (83). Existen muy pocos estudios comparando la respuesta de bajas dosis con altas dosis y sobre todo con muy altas dosis en esquemas de corta duración. Aunque diferentes pautas de esteroides podrían tener distintos efectos secundarios como la hiperglucemia, problemas de mineralización ósea (alteración del crecimiento), sobrepeso, síntomas gastrointestinales o cambios de carácter en los niños, estas diferencias no están todavía bien establecidas, y no existe evidencia para recomendar una pauta sobre otra. Tampoco se ha podido determinar la dosis máxima recomendada de esteroides, lo que sí parece claro para los expertos, es que se desaconsejan las pautas prolongadas.

### **7.3.2 INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)**

También es considerado como tratamiento de primera línea en la PTI de reciente diagnóstico. La PTI ha sido la primera enfermedad autoinmune en la que se ha aplicado la IGIV. Los preparados de IG intravenosa han demostrado una actividad inmunomodulatoria de gran potencia (84). Eleva las plaquetas hasta en un 80% de los niños de forma más rápida que los esteroides o la ausencia de tratamiento (81,82). La IGIV produce un bloqueo de los receptores Fc del monocito/macrófago y disminuye la síntesis de autoanticuerpos por acción de anticuerpos antiidiotipo además de muchos otros efectos inmunomoduladores (85,86). Al igual que los esteroides, la administración de IGIV también puede tener efectos secundarios como anafilaxia en pacientes con déficit de Ig A, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, hemólisis aloinmune y/o meningitis aséptica. El uso de premedicación como el paracetamol, antihistamínicos y esteroides resulta muy útil para reducir estos efectos (78). La dosis tradicional de 0,4 g/kg diaria durante 2-5 días ha sido sustituida por una única dosis de 0,8-1 g/kg con posibilidad de repetirse en función de la respuesta obtenida tras su administración (87). Beck y

colaboradores publican en 2005 un metanálisis que recoge datos de 6 estudios, para comparar el tratamiento con IVGV (generalmente a dosis de 0,8-1 g/kg) frente a esteroides en pacientes pediátricos (88). Analizan, con qué tratamiento es más probable alcanzar una cifra de plaquetas superiores a  $20 \times 10^9/L$  a las 48 horas de su administración. Los niños que recibieron esteroides tenían un 26% menos de posibilidades de conseguir el objetivo primario. En un tercio de los pacientes tratados con inmunoglobulina, se produce un descenso de las cifras por debajo de los niveles aceptables de plaquetas a las 2-6 semanas de tratamiento (78). Los autores no encuentran diferencias significativas en la evolución a largo plazo de la enfermedad.

La guía de la ASH recomienda a los niños que precisen tratamiento una dosis única de IGIV (0,8-1 g/kg) o un ciclo corto de esteroides como opciones de primera línea. Los autores recomiendan usar la IGIV en el caso de necesitar un incremento más rápido de las plaquetas. Y consideran su uso injustificado en caso de manifestaciones cutáneas aisladas (5).

### **7.3.3. IMMUNOGLOBULINA ANTI D (IG ANTI-D)**

La inmunoglobulina anti-D ha sido recomendada como tratamiento de primera línea en épocas anteriores. Sin embargo, su indicación como tratamiento de la PTI ha sido uno de los principales cambios que se ha producido en las recomendaciones de la ASH publicadas en 2011 respecto a las de 1996. Su acción se produce por bloqueo de los receptores Fc del macrófago mediante hematíes cubiertos por anticuerpos anti-D. Sin embargo, los poco frecuentes, pero graves, casos de hemólisis asociados a fallo renal, han cuestionado su uso. Desde 1996 se ha publicado 3 estudios aleatorizados comparando el tratamiento con Ig anti-D frente al tratamiento con IGIV (59,89,90). En dos de ellos se compara la probabilidad de recuentos superiores a  $20 \times 10^9 /L$  a las 72 horas de su administración. Ambos usan diferentes dosis de Ig anti-D y reportan resultados contradictorios en relación a su beneficio sobre la IGIV (89,90). En el estudio publicado por Son y colaboradores, los pacientes que recibieron dosis de 50 mcg/kg de Ig anti-D no presentaron diferencias significativas en la aparición de fiebre y escalofríos respecto a los tratados con IGIV (38% IGIV vs 24% Ig anti-D). Tampoco con respecto al desarrollo de cefalea (34% IGIV vs 20% Ig anti-D). Sin embargo;



los pacientes pediátricos que recibieron Ig anti-D experimentaron una disminución de las cifras de hemoglobina superior a los que recibieron IGIV (1,49 g/dl vs 0,80 g/dl,  $p=0,14$ ) a los 3 días, incluso dos de ellos precisaron transfusiones de hematíes frente a ninguno del grupo tratado con IGIV (90). En el tercer estudio publicado en 2006, Tarantino y colaboradores, establecen tres brazos de tratamiento: una sola dosis de Ig anti-D de 50 mcg, una dosis de Ig anti-D 75 mcg/kg, o una dosis de IGIV a 0,8 g/kg. La dosis de Ig anti-D a 50 mcg/kg fue significativamente menos eficaz que la IGIV y la dosis más alta de Ig anti-D a la hora de aumentar el recuento de plaquetas (50%, 72%, 77% respectivamente). No obstante, no hubo diferencias significativas en la cifra media de plaquetas de cada grupo a las 24 horas. La fiebre y escalofríos, y la cefalea fueron menos frecuentes en los niños tratados con dosis de 50 mcg/kg de Ig anti-D. En el día +7 la hemoglobina descendió 1,6 g/dl en el grupo Ig anti-D 50 mcg/kg, 2g/dl en el de 75 mcg/kg, y 0,3 g/dl en el de IGIV 0,8 g/kg (59). En resumen, de todos estos estudios se pueden obtener las siguientes conclusiones (59,89,90):

- o La dosis de 75 mcg/kg es superior a la dosis de 50 mcg/kg, a expensas de un aumento de los efectos secundarios.
- o La eficacia de la Ig anti-D es similar a la IGIV. Esta conclusión está reforzada por una publicación previa de datos recogidos retrospectivamente en 33 pacientes pediátricos comparando Ig anti-D a dosis de 45-50 mcg/kg con IGIV a dosis de 0,8-1 g/kg (91).
- o Los efectos secundarios son más frecuentes con el empleo de Ig anti D que con IGIV.

Por tanto, la Ig anti-D solo se recomendaría en pacientes con PTI grave refractaria a otros tratamientos, Rh+, con test antiglobulina directo negativo, y no esplenectomizados. Su administración requiere una monitorización estrecha del paciente.

La ASH no recomienda su uso como tratamiento de primera línea en niños con hemoglobinas bajas por sangrado ni en niños con anemia hemolítica autoinmune. Al igual que con el resto de opciones terapéuticas, deben sopesarse los riesgos y beneficios a la hora de tomar una decisión (5).

#### **7.4 TRATAMIENTO DE LA PTI PERSISTENTE Y/O CRÓNICA**

El tratamiento de los pacientes que no alcanzan la remisión, es motivo de debate y crea gran polémica entre los expertos. Refleja la ausencia de evidencia científica clara en este tema. La dificultad radica no solo en decidir qué pacientes han de ser tratados, sino también en qué tratamiento es el más adecuado.

La decisión sobre el tratamiento de los pacientes con PTI persistente y crónica, recae en el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del niño y en la posibilidad de presentar hemorragias graves, lo que varía en función de la cifra de plaquetas, la actividad habitual del paciente y/o la existencia de otros factores asociados que favorezcan el sangrado.

En el caso de que el niño haya respondido con anterioridad a los esteroides o a la IGIV, ambos pueden usarse para prevenir el sangrado, especialmente durante los 12 primeros meses tras el diagnóstico, a la espera de obtener una remisión espontánea de la enfermedad. Siempre teniendo en cuenta la toxicidad derivada de su uso prolongado. En los casos en los que no exista respuesta a los tratamientos previos, pueden usarse tratamientos alternativos como las *altas dosis de dexametasona* o el *rituximab* entre otros.

De manera habitual se plantean gran número de preguntas que podríamos concretar en las siguientes:

1. ¿En qué pacientes y cuando debe realizarse una esplenectomía?,
2. ¿Es seguro el rituximab?
3. ¿A qué dosis y con qué frecuencia?

Los inmunosupresores como el micofenolato o la azatioprina que habitualmente se usan en otras enfermedades pediátricas, tienen poca difusión en la PTI. Finalmente, en los últimos años han aparecido nuevas moléculas en el mercado diseñadas específicamente para incrementar la cifra de plaquetas: los agonistas de los receptores de la trombopoyetina. Con estos fármacos, se han obtenido resultados prometedores debido a su elevada eficacia y escasa toxicidad, pero todavía no existen suficientes estudios para su aplicación de forma sistemática en estos pacientes.

#### **7.4.1 RITUXIMAB**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética. Se une específicamente al antígeno CD20, que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros normales. Produce una depleción significativa de los linfocitos B circulantes con la posterior recuperación de los recuentos de las células B entre 6 y 12 meses después. Inicialmente desarrollado para el tratamiento de enfermedades tumorales para lo que se obtuvo registro, se ha extendido su uso en el campo de las enfermedades autoinmunes a pesar de carecer de indicación en las agencias reguladoras. Las células B responsables de la fabricación de los autoanticuerpos implicados en las enfermedades autoinmunes son eliminadas. Esta depleción de los linfocitos B se ha relacionado con respuestas al tratamiento. También se han descrito estas respuestas en la PTI (92). Los resultados del rituximab han sido muy variables, fundamentalmente debido a los diferentes esquemas de tratamiento y definiciones de *respuesta* que se usan en los estudios publicados. En general, el rituximab produce respuestas duraderas (6-12 meses), sin embargo pocos pacientes alcanzan la remisión completa definitiva (78,93). En una revisión sistemática de 14 estudios con rituximab, publicada en 2012, Liang y colaboradores registran un 39% de niños con remisión completa, y un 68% con remisión parcial en un total de 323 pacientes (94). El tiempo medio de respuesta fue de 12,8 meses. Patel y colaboradores, en su estudio en adultos y población pediátrica, estimaron que solo un 26% de niños con respuesta inicial al rituximab la mantuvieron a los 5 años del tratamiento (93). Sin embargo, en 2015 Yilmaz A y colaboradores publicaron la ausencia de respuesta al anticuerpo monoclonal, en siete pacientes pediátricos con PTI crónica que tampoco habían respondido previamente a otros tratamientos como esteroides, inmunoglobulina intravenosa u otros inmunosupresores (92). No está claro qué variables pueden influir en la respuesta al rituximab. La respuesta al rituximab no se ha asociado con la edad, el sexo o los recuentos de plaquetas previos al uso del anticuerpo monoclonal. Sin embargo, los pacientes adultos tratados con mayor intensidad (más de tres tratamientos diferentes) o aquellos con mayor duración de la PTI podrían tener peor respuesta al rituximab que el resto

(92). La mayoría de los efectos adversos descritos en el metaanálisis fueron leves-moderados, sin fallecimientos (94). No obstante; los efectos adversos de rituximab aunque poco frecuentes son potencialmente graves. Están descritos cuadros de depleción prolongada de linfocitos B con aumento del riesgo infeccioso y sobre todo de leucoencefalopatía multifocal progresiva a largo plazo (95,96). También se han producido casos de hipogammaglobulinemia persistente en niños y adultos tratados con rituximab (97). El número de pacientes que ha presentado esta complicación no está claro. Parece relacionarse con dosis repetidas de rituximab y con la existencia de una alteración inmunológica de base previa. Algunos estudios también muestran una respuesta humoral arbitraria a las vacunas tras la administración de rituximab. Esto podría reflejar modificaciones sutiles en la respuesta inmune a las infecciones. Si es posible, los pacientes deberían ser inmunizados antes de recibir la medicación. Esto es especialmente relevante en niños que pueden precisar una esplenectomía a largo plazo. Finalmente, no hay que olvidar tampoco, que su infusión requiere vigilancia por problemas inmunoalérgicos agudos ocasionalmente significativos.

#### **7.4.2 DEXAMETASONA**

No existe ningún trabajo publicado con altas dosis de dexametasona que incluya más de 25 pacientes pediátricos con PTI crónica o persistente. Hedlung-Treutiger y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado administrando 6 ciclos de altas dosis de dexametasona (0,6 mg/kg 4 días cada 4 semanas) o seis ciclos IGIV (0,8 g/kg dosis única, con una segunda dosis si los recuentos de plaquetas eran inferiores a  $30 \times 10^9$  a las 48 horas). El 25% de los pacientes tratados inicialmente con esteroides o que recibieron esteroides después de fracasar el tratamiento con IGIV presentaron una remisión completa o parcial. Estos resultados son coherentes con los descritos en pequeños estudios observacionales (98). En todos ellos se produjeron frecuentes efectos adversos como insomnio, agresividad y disminución de la capacidad de concentración.

Según las recomendaciones de la ASH, el rituximab puede ser una opción terapéutica en niños y adolescentes con PTI y sangrados significativos a pesar de tratamiento con IGIV, Ig anti-D o dosis estándar de esteroides.

También puede considerarse como alternativa a la esplenectomía en pacientes pediátricos con PTI crónica, o pacientes esplenectomizados con PTI refractaria. Las altas dosis de dexametasona también podrían estar indicadas en los supuestos anteriores (5).

#### **7.4.3 ANÁLOGOS (AGONISTAS) DE LOS RECEPTORES DE LA TROMBOPOYETINA: ROMIPLOSTIN Y ELTROMBOPAG**

Las investigaciones realizadas sobre la patogenia de la PTI han confirmado una alteración en la producción de plaquetas por los megacariocitos. Esto ha derivado en el desarrollo de nuevos fármacos que se comportan como análogos de los receptores de la trombopoyetina. Actualmente existen dos agentes que actúan aumentando la tasa de producción de plaquetas tanto en sujetos sanos como en pacientes diagnosticados de PTI (99). Romiplostim y Eltrombopag ya han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) Americana, y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés European Medicines Agency) en el tratamiento de la PTI crónica en adultos (49,100,101). Eltrombopag ha sido también recientemente aprobado por las agencias reguladoras en niños mayores de un año con PTI crónica (102,103).

Romiplostim es una proteína recombinante formada por la asociación de un péptido agonista de la *trombopoyetina* con el dominio Fc de una IgG. La unión con el dominio Fc permite alargar la vida media de la molécula. El romiplostim estimula el desarrollo de los megacariocitos y la producción de plaquetas uniéndose al receptor de la TPO por un mecanismo análogo al de la propia TPO. Se administra por vía subcutánea una vez a la semana. Existen estudios publicados con romiplostim que analizan su eficacia en pacientes pediátricos (102,104). En el primero, realizado con 17 niños, el 88% de los que recibieron tratamiento mostraron respuesta (recuento de plaquetas  $\geq$  de  $50 \times 10^9$ ), frente a ninguno de los niños que fueron aleatorizados al brazo con placebo (105). Los recuentos por encima de  $50 \times 10^9/L$  se mantuvieron durante una media de siete semanas. El fármaco fue bien tolerado siendo, los efectos adversos más frecuentes en los niños al igual que en los adultos, la cefalea y las epistaxis. En un segundo estudio, 22/42 (52% de los niños

tratados) respondieron al fármaco, frente a un 9% de respuestas en el grupo de placebo. De nuevo, sin efectos secundarios significativos (104).

Eltrombopag, es una molécula no peptídica de pequeño tamaño que activa el receptor de la trombopoyetina a través de su dominio transmembrana. Provoca la proliferación y diferenciación de megacariocitos y por tanto la producción de plaquetas. No compete con la trombopoyetina endógena que se une al dominio extracelular del receptor de la trombopoyetina (105). Existen datos sobre su empleo en adultos y recientemente se han publicado los resultados de los ensayos clínicos fase II y III, en niños (105,106). En el ensayo fase II aleatorizado multicéntrico realizado en pacientes pediátricos con PTI crónica PETIT, 28 de 45 (62%) pacientes que recibieron eltrombopag alcanzaron al menos un recuento de plaquetas por encima de  $50 \times 10^9$  /L en las primeras 6 semanas de tratamiento, frente a un 32% de los que recibieron placebo (105). Grainger y colaboradores en el ensayo PETIT2 demuestran que un 40% de los niños presentaron recuentos de plaquetas superiores a  $50 \times 10^9$  /L (25/63) sin necesitar medicación de rescate durante 6 semanas o más frente al 3% de los que recibieron placebo. La respuesta descrita fue consistente para todos los grupos de edad (106). También se documentó que los pacientes que habían respondido a eltrombopag tenían más probabilidades de mantener la respuesta que los pacientes que habían recibido placebo. Los efectos secundarios reportados con más frecuencia en ambos estudios fueron, nasofaringitis, rinitis, infecciones de vías respiratorias superiores y diarrea. En un 6% de los pacientes tratados con eltrombopag se produjo una elevación de transaminasas la mayoría reversibles tras la supresión del fármaco (106). En ninguno de los ensayos se produjeron fenómenos trombóticos ni procesos de malignización por lo que se plantea la posibilidad de que el fármaco tenga mejor tolerancia en la población infantil que en los adultos.

#### **7.4.4. OTROS**

Tal y como hemos mencionado anteriormente, la guía ASH de 1996 incluye fármacos como la azatioprina, danazol o el interferón que se han usado en pequeños grupos de niños y adolescentes con PTI crónica o persistente sin respuesta a los tratamientos convencionales. En los últimos

tiempos se han añadido a la lista muchos otros agentes como el micofenolato, la ciclosporina, los anticuerpos anti CD-52, dapsona... Los datos disponibles sobre estos tratamientos son insuficientes para una recomendación.

### **7.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PTI: ESPLENECTOMÍA**

La esplenectomía sigue siendo hoy en día, el único tratamiento que aparenta tener efecto permanente en pacientes con PTI (76,107). En niños con PTI crónica las tasas de respuesta iniciales a la esplectomía son del 86%. El 72% mantienen esta respuesta a los 4 años según el estudio prospectivo publicado por Kühne y colaboradores en 2007 (76). Esto confirma los datos revisados con anterioridad por George y colaboradores en 1996 (3). Sin embargo, el riesgo de complicaciones infecciosas después de la cirugía es su principal inconveniente. Los pacientes pediátricos con indicación de esplenectomía programada, deben ser inmunizados frente a microorganismos encapsulados como neumococo, meningococo y haemophilus influenzae antes de la cirugía. También se aconseja que reciban antibioterapia oral diaria, con penicilina o amoxicilina hasta un mínimo de dos años después de la intervención, de forma profiláctica. Kühne y colaboradores en 2007 reportaron 7 casos de sepsis en 134 pacientes pediátricos esplenectomizados sin ningún fallecido (76). Previamente en 2004 Aronis y colaboradores habían descrito una mortalidad del 3%, en una serie de 33 pacientes (1/33) (108). En la mayoría de los casos los pacientes presentaron cuadros infecciosos leves – moderados, incluso aquellos parcialmente inmunizados, o sin la correcta profilaxis antibiótica.

Las distintas guías, no coinciden en el momento más adecuado para indicar la esplenectomía (3,4,5,72). Debido a la alta tasa de remisiones espontáneas que se producen en el primer año tras el diagnóstico de la PTI, la recomendación más reciente de la ASH es retrasar la intervención al menos 12 meses, a no ser que el niño presente hemorragias graves o una enfermedad moderada con importante alteración de su calidad de vida (5). Por otro lado, Provan y colaboradores en el consenso internacional publicado en 2010 sugieren que la esplenectomía rara vez es necesaria (4).

En adultos está descrito un aumento significativo del riesgo de tromboembolismo venoso abdominal precoz tras la cirugía. También hay un incremento de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) tanto a corto como a largo plazo postesplenectomía en comparación con los pacientes no esplenectomizados (76,109,110). En la población pediátrica, en la que los procesos trombóticos son menos frecuentes en general, la relevancia de estas complicaciones no está clara (78).

Los beneficios obtenidos en aquellos pacientes con PTI crónica que responden a la esplenectomía deben ser puestos en una balanza con los riesgos y efectos secundarios derivados de esta. Por todo esto sería muy interesante, disponer de marcadores que ayuden a identificar los pacientes con menos probabilidad de alcanzar remisiones a largo plazo, ya que podría ayudar a tomar una decisión a este respecto.

## **7.6 TRATAMIENTO DE EMERGENCIA**

Aunque el sangrado grave sea poco frecuente en niños determinadas situaciones como la hemorragia intracraneal, el sangrado digestivo o genitourinario grave, suponen una amenaza para la vida de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (50). Estas circunstancias, demandan un aumento de la cifra de plaquetas de forma rápida. La transfusión de plaquetas incrementa los recuentos en más de  $20 \times 10^9/L$  en el 42 % de los pacientes con PTI y sangrado activo (111,112). La dosis de plaquetas infundidas debe ser 2-3 veces superior a la habitual y debe acompañarse de dosis altas de esteroides intravenosos y de inmunoglobulina intravenosa o inmunoglobulina anti D (4). En un estudio retrospectivo con 40 pacientes la administración simultánea de plaquetas y de inmunoglobulina intravenosa se asoció con la resolución del sangrado y con una rápida restauración de los recuentos de plaquetas con mínimos efectos secundarios (113). No obstante, hay que tener en cuenta que este efecto parece ser transitorio. En circunstancias especiales en las que peligre la vida del paciente, puede ser necesario considerar la esplenectomía de urgencia (4). Este tratamiento solo se realizará en casos de extrema gravedad debido a los riesgos que puede comportar la cirugía no programada (5).



## **8. FACTORES PREDICTIVOS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA**

Aproximadamente un 20-25% de los niños diagnosticados de PTI evolucionan a enfermedad crónica (114). La heterogeneidad de este proceso tanto a nivel fisiopatológico como en lo referente a su evolución clínica, dificulta la creación de protocolos de actuación basados en la evidencia científica que permitan seleccionar la mejor estrategia terapéutica en cada paciente. Debido al gran impacto que tiene la PTI crónica sobre la calidad de vida de los niños, existe una necesidad creciente, tanto para los pacientes, como para sus familiares, y los sanitarios que los tratan, de encontrar parámetros fiables que permitan predecir la evolución de la enfermedad en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento inicial. Esto facilitaría por un lado, la información transmitida al enfermo y sus familias, reduciendo el nivel de ansiedad y el impacto de estos en su vida diaria. Por otro lado, podría ayudar al médico en la toma de decisiones terapéuticas, principalmente si el tratamiento inicial pudiera tener efecto sobre el futuro desarrollo de enfermedad crónica. Diferentes autores han intentado identificar factores clínicos, terapéuticos, genéticos o parámetros de laboratorio que permitan predecir qué pacientes presentarán una PTI crónica. Se han desarrollado escalas predictivas de PTI prolongada que contienen parámetros como la edad al diagnóstico, la duración de los síntomas previos, el antecedente de infección, el recuento de plaquetas al diagnóstico y la presencia de sangrado de mucosas que posteriormente se han validado en pacientes pediátricos (115). La Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica creó en 2003 una escala predictiva de la evolución para pacientes pediátricos con PTI de *reciente diagnóstico* (116). Para validarla se aplicó a 144 niños. Una puntuación elevada en la escala Nórdica fue predictiva de una evolución corta y sin eventos reseñables (78% de los pacientes con puntuación alta) mientras una puntuación baja predecía una evolución prolongada, solo un 22% de los niños con puntuación baja tenían un curso breve de la enfermedad. Yacobovich y colaboradores aplicaron la escala Nórdica en 472 niños y hallaron que dos de las seis variables propuestas (el inicio brusco y la edad inferior a 10 años) tenían mayor potencia predictiva de enfermedad benigna. Los autores también proponen marcadores genéticos que podría ser

predictores de resolución de la PTI en niños (117). En el meta análisis publicado por Heitink-Pollé y colaboradores realizan una revisión sistemática de los estudios de cohortes observacionales que abordan este tema. La mayoría de estos estudios se realizaron en un solo centro, y fueron publicados desde 1966 hasta 2013. El meta análisis incluye estudios identificados tras una búsqueda en PubMed desde 1966, y en EMBASE desde 1980, de los términos "children", "ITP" y "Chronic" o "predictors" o "therapy". Inicialmente se identificaron hasta 1399 artículos por estos parámetros de búsqueda, que tras la revisión crítica descrita, centra el estudio en 54 artículos. De este trabajo se obtienen variables conocidas de estudios previos, que de este modo se confirman como relacionadas con el riesgo de evolucionar a PTI crónica. Los autores los agrupan en tres áreas: variables clínicas, predictores terapéuticos y variables de laboratorio (118).

Entre las variables clínicas el sexo femenino y la edad más elevada (mayores de 8 años) se asocian con mayor probabilidad de desarrollar PTI crónica con O.R. de 1,17 y 2,97 respectivamente. También se relaciona con mayor probabilidad de desarrollo de PTI crónica (O.R. 3,08) la ausencia de infección o vacunas en el periodo inmediatamente previo al diagnóstico. Otra variable relacionada con evolución a PTI crónica es el inicio insidioso del cuadro con un O.R 11,27. Los investigadores analizan también en este estudio la relación entre las hemorragias al diagnóstico y la evolución, no encontrando asociación, aunque cuando lo analizan exclusivamente en aquellos casos con hemorragias mucosas, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de evolucionar a PTI crónica (O.R. 0,39) (118).

Del estudio de los predictores terapéuticos se obtiene uno de los principales hallazgos de este trabajo, la asociación entre el tratamiento exclusivamente con IGIV y la menor probabilidad de evolución a PTI crónica (O.R. 0,71). Además, encuentran los autores una mayor probabilidad de evolución a PTI crónica cuando el tratamiento era la asociación de IGIV y esteroides (O.R. 2,67) (118).

Por último, analizan distintas variables de laboratorio. El recuento de plaquetas al diagnóstico fue mayor en los pacientes que evolucionan a PTI crónica, como es mayor el volumen plaquetario. También analizan la influencia del recuento total de leucocitos. En dos trabajos se dividen los

pacientes en dos grupos según sea su recuento de leucocitos  $<6,25 \times 10^9/L$ . Aquellos pacientes con recuento menores de ese valor evolucionan con mayor probabilidad a PTI crónica que aquellos con recuentos mayores O.R. 2,31. También lo relacionan con menores recuentos de linfocitos totales. También con positividad en la determinación de anticuerpos antinucleares (118).

## **9. PURPURA INMUNE TROMBOCITOPENICA Y CALIDAD DE VIDA**

Como ya hemos referido con anterioridad, la trombocitopenia inmune primaria se caracteriza por un bajo riesgo de sangrado. Se estima que solo un 3% presentará un sangrado grave durante su enfermedad (55). A pesar de que el riesgo de sangrado grave sea muy bajo, la preocupación por esta posibilidad conduce a los niños y sus padres a realizar una restricción de las actividades habituales del paciente (119). La mayoría de los médicos no recomiendan realizar deportes de riesgo medio, como el fútbol o el baloncesto, con recuentos de plaquetas inferiores de  $50 \times 10^9/L$  y solo una tercera parte recomendarían deportes de bajo riesgo a pesar del efecto negativo de esta indicación sobre la percepción de normalidad que el niño puede tener de su enfermedad (120).

Por otro lado, el seguimiento de esta patología implica consultas hospitalarias en mayor o menor frecuencia, con pruebas invasivas como venopunciones para obtener muestras de sangre, sedaciones para realizar aspirados de médula ósea, e incluso ingresos hospitalarios para administrar medicaciones. Todo esto, junto con los eventuales efectos secundarios de la medicación, tiene un impacto negativo sobre la vida del niño. Aunque los aspectos sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución de la PTI han sido extensamente estudiados y discutidos, los datos sobre el efecto en el bienestar físico, psicológico y social del niño con esta patología, son escasos (121). En los últimos años se está produciendo un aumento del interés sobre estos aspectos, tanto en el contexto de la investigación, como en el de la práctica clínica, debido al papel que la calidad de vida parece tener sobre la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas (119). La información debe obtenerse tanto de los niños como de sus padres ya que se

ha podido observar que la concordancia de la evaluación de los padres respecto a la de sus hijos decrece con la edad del niño (119). En 2003 Banard y colaboradores desarrollaron la Kids'ITP Tools (KIT) una herramienta específicamente creada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en niños con PTI. Este cuestionario ha sido depurado posteriormente por Klassen y Blanchette (122). El cuestionario diseñado para niños mayores de 2 años, incluye una serie de apartados de potencial importancia para los niños y otra serie independiente, para los progenitores. Los autores concluyen que en general, los padres expresan un nivel de preocupación superior al de los niños (119,123). Esta discordancia entre padres e hijos es un hallazgo habitual en todas las HRQoL (119). En los niños más pequeños (menores de 4 años), sus preocupaciones están representadas por la información de la enfermedad que han recibido de sus padres y las diferencias no son tan significativas, por lo que Barnard y colaboradores consideran que en estas edades la información aportada exclusivamente por sus padres, es la más fiable. Para los padres, la principal preocupación es el curso incierto de la enfermedad. También manifiestan miedo a que sus hijos presenten sangrados y lesiones durante su actividad física habitual, por lo que se centran en proteger al niño de lesionarse y reflejan una necesidad de hacer análisis de sangre más frecuentes para comprobar las cifras de plaquetas. Se preocupan, también por conocer las complicaciones de la PTI y las complicaciones derivadas del tratamiento (123,124). Para los niños su mayor preocupación radica en la limitación de su actividad física, mostrando escasa preocupación por los efectos secundarios propios del tratamiento y por la gravedad del sangrado (119,124). Los pacientes recién diagnosticados presentaron puntuaciones por encima de los niños con PTI crónicas, probablemente asociado a la falta de tiempo para adaptarse a la enfermedad en las fases más tempranas. Sin embargo sus padres no mostraron estas diferencias, lo que podría explicarse por una mayor y más rápida capacidad de adaptación de los niños respecto a sus padres (122). Diversos estudios han examinado la correlación entre la información sobre la calidad de vida relacionada con la salud obtenida en estos cuestionarios y los datos objetivos como el recuento de plaquetas y/o la gravedad del sangrado en niños con PTI (124,125).

Los autores no encontraron relación estadísticamente significativa entre el KIT, el recuento de plaquetas, el tipo de sangrado (cutáneo, mucoso), o la gravedad de las hemorragias (124,125).

En los últimos años se han incorporado cuestionarios sobre HRQoL en varios ensayos clínicos internacionales con nuevos fármacos como los análogos de trombopoietina, en pacientes con PTI, tanto en adultos como niños (100,105,126). Los resultados en estos estudios en niños no han sido del todo concluyentes.

En resumen, aunque la PTI es en general una enfermedad benigna, se ha podido comprobar que tiene gran impacto en la HRQoL tanto del niño como de sus padres.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aunque el conocimiento de la trombocitopenia inmune es muy amplio, ya sea en el campo de investigación básica, con grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, como en el campo de investigación clínica, existen aún grandes lagunas que podrían explicar la heterogeneidad de la enfermedad.

Hay gran número de temas en constante debate y de los que difícilmente se encontrarán respuestas sin el estudio de amplias series de pacientes. Ya hemos visto que recientemente se ha intentado revisar en un complejo meta análisis multitud de variables relacionadas con la enfermedad (epidemiológicas, tipos de tratamiento empleados,...), y se demuestra que las series publicadas son mayoritariamente de un solo centro y con escaso número de pacientes. Lo mismo ocurre cuando se quiere evaluar la incidencia de hemorragia intracraneal, o porcentaje de pacientes que reciben tratamiento. No hemos encontrado ningún trabajo en nuestro país con estas características que se centre exclusivamente en población pediátrica.

Por otro lado, los cambios introducidos tras la publicación de las últimas guías clínicas en 2010-2011 no han sido estudiados en ningún trabajo, lo que impide evaluar estos cambios y demostrar si han sido o no beneficiosos para los pacientes.

Por último, aunque existen muchos trabajos que estudian variables al diagnóstico relacionados con el desarrollo de trombocitopenia inmune crónica definida por el recuento de plaquetas al año del debut, no hemos encontrado este tipo de estudios realizado exclusivamente en niños en nuestro país, y tampoco ningún estudio, en nuestro entorno, que busque variables relacionadas con la curación de la enfermedad en niños sin limitar el estudio al año del diagnóstico.

## **OBJETIVOS**



1. Describir epidemiológicamente los pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune, evaluar las pruebas realizadas al diagnóstico, y describir los tratamientos recibidos y las complicaciones encontradas.
2. Demostrar diferencias en el manejo de los pacientes tras la publicación de las guías clínicas del año 2011, y estudiar su influencia en la morbilidad de estos pacientes.
3. Encontrar variables relacionadas con la evolución a trombocitopenia inmune crónica.
4. Demostrar la existencia de variables al diagnóstico relacionadas con la curación de la enfermedad.
5. Describir la evolución a largo plazo de los pacientes y analizar cuántos de ellos finalmente se diagnostican de otras entidades que justifiquen la trombocitopenia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes identificados tras la búsqueda realizada en el Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús por distintos fuentes. Las fuentes utilizadas fueron:

1. Los informes de alta hospitalaria de los pacientes ingresados en el periodo comprendido entre Enero del año 2000 y agosto de 2015. Se identificaron todos aquellos informes de alta codificados como trombocitopenia primaria (CIE 9 MC: 287.3).
2. Los informes de alta hospitalaria obtenidos a través de la aplicación informática Doctor, filtrados por el formulario empleado en el Servicio de Hemato-Oncología pediátrica para estos informes de alta.
3. Los informes clínicos realizados en la consulta de Hematología Pediátrica del Servicio de Hemato-Oncología pediátrica obtenidos a través de la aplicación informática Doctor, filtrados por el formulario empleado para los informes de consulta.

Tras la revisión de todos estos casos, se identificaron aquellos casos cuyo diagnóstico confirmado era trombocitopenia inmune, excluyendo trombocitopenias secundarias y trombocitopenias centrales, además de algunos casos en que el diagnóstico de trombocitopenia no se confirmó (ver resultados).

En todos los casos identificados como trombocitopenias inmunes se recogieron las siguientes variables:

1. Relacionadas con el paciente: sexo, fecha de nacimiento, antecedentes personales de enfermedades autoinmunes.
2. Relacionadas con el diagnóstico: fecha de diagnóstico, lugar donde acudió el paciente a realizar el diagnóstico (consulta de primaria, urgencias hospitalarias, consulta de hematología, o diagnóstico realizado tras interconsulta hospitalaria) antecedentes de infección o administración de vacunas, uso de medicación en el mes previo, inicio del cuadro clínico (agudo o insidioso), presencia y tipo de hemorragias al diagnóstico, recuento hematológico al diagnóstico (plaquetas, volumen plaquetario medio, leucocitos, linfocitos y hemoglobina), estudios serológicos realizados, determinación de ANAS y título en caso

de positividad, cualificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), valoración del número de megacariocitos en médula ósea (aumentados, normales, o disminuidos) en los casos en que se realizó aspirado de la misma.

3. Relacionadas con el manejo del cuadro: realización de aspirado de médula ósea o no, ingreso hospitalario, días de ingreso hospitalario, indicación de tratamiento y tipo de tratamiento empleado.

4. Relacionadas con la evolución de los pacientes: tratamiento recibido en el primer mes tras el diagnóstico, y dosis de esteroides en ese periodo; dosis de esteroides y ciclos de inmunoglobulinas recibidas en el primer año de seguimiento; tipo de hemorragias diagnosticadas en el primer año de seguimiento, número de episodios hemorrágicos, existencia o no de hemorragias graves, y tipo de hemorragias graves; recuento de plaquetas a los seis meses, al año, a los dos años del diagnóstico; último recuento de plaquetas realizado, fecha en que los pacientes alcanzan un recuento de plaquetas mayor de  $100 \times 10^9/L$  tras un mes sin tratamiento. Se recoge también la fecha de la esplenectomía en aquellos casos en que se realizó.

Se clasifican los tipos de hemorragias en 4 grupos: pacientes sin sangrado, pacientes con sangrado exclusivamente cutáneo, pacientes con sangrado mucoso y/o cutáneomucoso y finalmente pacientes con hemorragias graves. Se incluyen en este último grupo, aquellos que precisan medidas terapéuticas adicionales como por ejemplo transfusiones de concentrados de hematíes o plaquetas, o el taponamiento posterior en el caso de las epistaxis graves. También se incluyen en este último grupo las hemorragias viscerales (intracraneales, hematurias macroscópicas o sangrados digestivos).

Los tratamientos con inmunoglobulinas endovenosas se registran como un ciclo de tratamiento, independiente de las dosis empleadas, o la duración del tratamiento. Es decir, se considera un ciclo en el registro la pauta inicialmente utilizada de 0,4 g/kg/d durante 4-5 días, o la pauta más actual de 1 g/kg dosis única.

Para la valoración del estado del paciente al año, se emplea el recuento de plaquetas en esa fecha. Todos aquellos pacientes en tratamiento o con recuentos de plaquetas menores a  $100 \times 10^9/L$  son diagnosticados de trombocitopenia inmune crónica. Todos aquellos pacientes en que el recuento de plaquetas es mayor de  $150 \times 10^9/L$  tras un mes sin tratamiento se consideran recuperados independientemente del momento de la evaluación. Se consideran no valorables a esta fecha todos aquellos pacientes en que se perdió el seguimiento antes del año, y no se habían recuperados, y todos aquellos diagnosticados en ese primer año de seguimiento de otras patologías que asocian trombocitopenia, por lo que la trombocitopenia se considera secundaria, por ejemplo lupus eritematoso sistémico.

Los casos con serologías positivas para infección aguda en el momento del diagnóstico para virus Epstein-Barren, citomegalovirus, o virus herpes simplex se ha incluido en el estudio, al no ser clara la relación de la infección con la patogenia de la trombocitopenia. En algunos casos se comportan como auténticas trombocitopenias de base inmune, y evolucionan a la cronicidad, descartando el carácter patogénico del virus, al demostrarse la curación de la infección. No se han considerado por tanto trombocitopenias secundarias.

Se realiza en este estudio una descripción de las características de los pacientes en el momento del diagnóstico, de las complicaciones aparecidas en el primer año de seguimiento, y de las variables relacionadas con su manejo. Posteriormente se ha buscado relación estadísticamente significativa entre las características al diagnóstico y el manejo inicial, con la evolución de los casos, en busca de variables que predigan la evolución a la cronicidad.

Se define la curación de la enfermedad por alcanzar recuentos plaquetarios superiores a  $100 \times 10^9/L$  en ausencia de tratamiento. Los casos sometidos a esplenectomía se censuran como ausencia de evento (entendiendo evento como un recuento plaquetario superior a esa cifra) hasta la fecha de la cirugía.

Se han estudiado las variables de manejo de los pacientes en periodos de tiempo distintos, en busca, de diferencias en el manejo de los pacientes, tras las publicaciones de guías clínicas nacionales e internacionales en el año 2011.

## 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los paquetes estadísticos utilizados para el análisis fue *SPSS Statistics* 15.0 y 22.0 (IBM, Corp, Chicago, IL, USA).

Las variables cualitativas se representan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas de distribución normal se presentan con su media y desviación estándar (DE). El análisis de normalidad se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables normales se hizo el test de la T de Student cuando la variable categórica es dicotómica y el Análisis de la Varianza (ANOVA) cuando la variable categórica tiene 3 o más grupos.

Las variables que no cumplen el criterio de normalidad se representan mediante su mediana y su rango, y se compararon mediante pruebas no paramétricas: El test de U de Mann-Whitney para las variables dicotómicas y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables no dicotómicas.

Para las variables no dicotómicas que siguen una distribución normal y que fueron significativas en los ANOVAs se realizaron pruebas *post hoc* de comparaciones múltiples por el método de Bonferroni y así poder establecer entre qué grupos se encuentran las diferencias. El contraste a posteriori en las variables no dicotómicas que no presentan una distribución normal y que fueron significativas por el método de Kruskal-Wallis se realizó mediante el test de U de Mann-Whitney para los grupos apareados.

Finalmente, las comparaciones de variables cualitativas se realizaron mediante tablas de contingencia y el estadístico de Chi-cuadrado de Pearson. La estimación del riesgo para los factores predictivos se expresa mediante Odds Ratio y su intervalo de confianza.

El análisis multivariante de las variables relacionadas con la recuperación al año se realizó mediante una regresión logística binaria, incluyendo todas las variables que resultaron significativas ( $<0,1$ ) en el análisis univariante.

Para estudiar la probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas mayor de  $100 \times 10^9/L$  tras un mes sin tratamiento, se hicieron curvas de

incidencia acumulada. Para estudiar la probabilidad de no alcanzar un recuento de plaquetas mayor de  $100 \times 10^9/L$  tras un mes sin tratamiento se realizaron curvas de Kaplan-Meier utilizando la prueba *log-rank* para la comparación de los distintos grupos.

Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p < 0,05$ .

El estudio fue evaluado y APROBADO por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús indicando que el proyecto de investigación se planteaba siguiendo requisitos del Real Decreto 577/2013 de 26 de julio, la Orden SAS/3470/209 de 16 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización era pertinente.

## **RESULTADOS**





## **1. DEFINICIÓN DE LA SERIE**

Tras realizar la búsqueda de casos se obtuvieron 259 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune. El total de casos de trombocitopenia inmune primaria para el estudio se redujo a 235 casos tras excluirse del estudio 24 casos por distintos motivos. En 4 casos no se demostró la trombocitopenia. En dos casos los pacientes solo acudieron al centro a realizar cirugía, por lo que no se extrajo ninguna información para el estudio tras la revisión de sus historias clínicas. En un caso, se confirmó que el paciente acudió para una segunda opinión, pero no existían datos en la historia que se pudiesen incorporar al estudio. En el resto de casos existían otras patologías de base que justificaban la trombocitopenia (ver tabla 5).

Inmunodeficiencias	
	S. Wiskott- Aldrich
	S. di George
	Enfermedad Granulomatosa crónica
Neoplasias	
	Leucemia linfoblástica aguda
	Tumor neuroectodérmico primario
	Neuroblastoma
	Sarcoma de Ewing
	Leucemia mieloide crónica
	Meduloblastoma
	Tumor rabdoide (2)
Otras patologías de base causantes de la trombopenia	
	S. Kasabach Merritt
	Aciduria L-2 hidroxiglutarica
	Trombopenia ausencia de radio
	S. Gorham Stout
	Pancitopenia autoinmune (2)
Otras causas	
	No se demuestra trombopenia (4)
	Trombopenia inmune que acude solo a cirugía (2)
	Segunda opinión, no se encuentra información.

**Tabla 5. Pacientes excluidos del estudio tras la búsqueda inicial**

Finalmente, la serie del estudio está constituida, por tanto, por 235 pacientes diagnosticados entre el año 1991 y agosto de 2015, y que en alguna ocasión o de manera constante, han sido evaluados y tratados en el Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y Agosto del 2015.

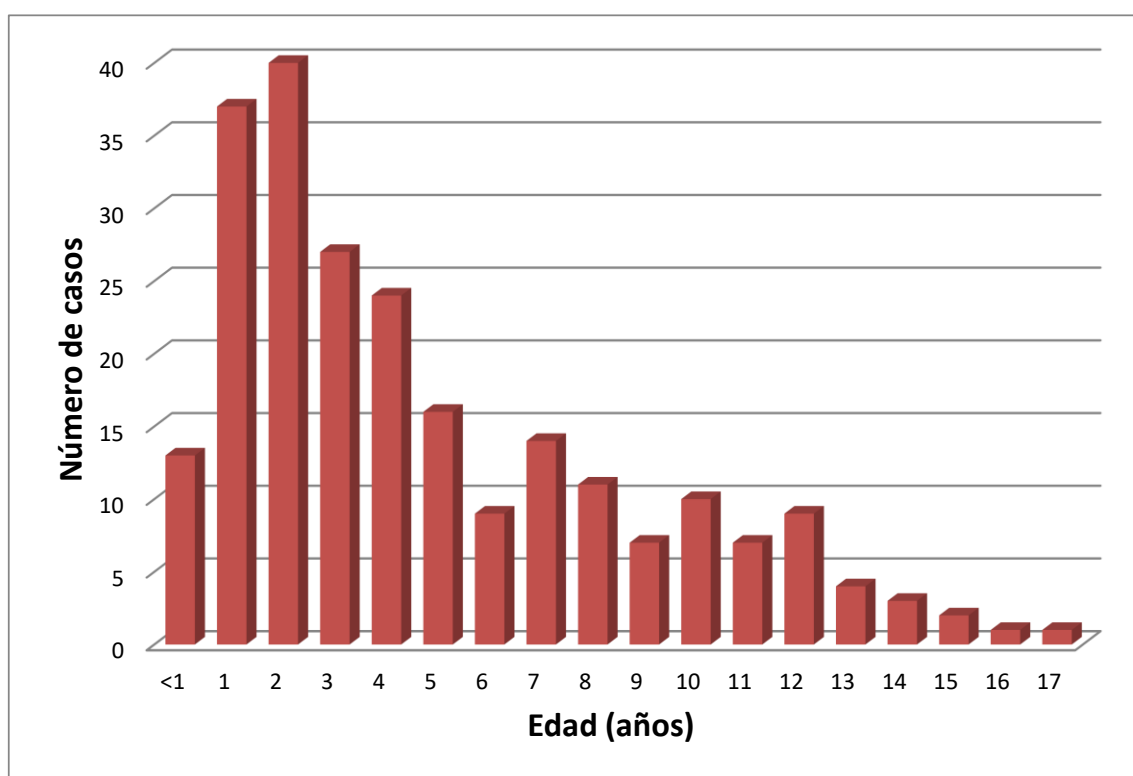
## **2. CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO DEL GLOBAL DE LA SERIE**

### **2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO**

La mediana de edad de la serie es de 4 años (3 meses - 17 años).

La distribución por edades se recoge en la figura 3. El 61,7% de los pacientes tienen menos de 5 años, y el 81,3% son menores de 9 años. El ratio varones/mujeres, es de 1,12 (124 varones y 111 mujeres). Este ratio es mayor en los niños más pequeños. Supone un 1,39 en los menores de 5 años, y se invierte en los mayores de 9 años, siendo mayor el porcentaje de niñas 59,1% (ratio 0,69).

La mayoría de los pacientes acudieron inicialmente al servicio de urgencias (140), siendo la consulta de atención primaria el segundo lugar donde buscan asistencia estos casos (49). Los pacientes inicialmente vistos en la consulta de hematología fueron 41, y en 5 casos el diagnóstico se realizó tras una interconsulta hospitalaria. El mayor número de casos (75) se diagnosticó en primavera, lo que supone el 32,3% del global, y el menor en otoño (45) representando el 19,4%.



**Figura 3: Edad al diagnóstico**

El 87,5% de los casos (204) describían un inicio del cuadro agudo, frente a un 12,5% (29) de los casos en que el inicio fue insidioso. En 114

casos (48,5%) se hacía referencia en la historia a un antecedente infeccioso del cuadro o a la administración de vacunas, frente a un 51,5% en que no se encontró ninguna referencia al respecto (121).

Existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de casos que presentaron antecedentes de infección de acuerdo a la estación del año, siendo más frecuente entre los pacientes diagnosticados en invierno (62,9% de los casos), que entre los diagnosticados en primavera, en que solo supone un 37,8% ( $p=0,024$ ).

En 26 casos (1,3%) los pacientes habían seguido tratamiento con algún antibiótico, en 4 casos con antiinflamatorios no esteroideos (1,7%), y en 22 casos (9,5%) con algún otro medicamento (broncodilatadores, mucolíticos,...). En cuatro casos no se ha podido encontrar esta información, y en 179 casos no existe uso previo de medicamentos (77,5%).

El 92,3% de los pacientes (215) presentaban algún tipo de cuadro hemorrágico al diagnóstico. En 129 casos se trataba solo de hemorragias cutáneas (55,4%), en 80 casos se extendía también a mucosas (34,3%), y seis casos presentaban sangrado de otro tipo (2,6%). Estos sangrados fueron: una hemorragia intracraneal, tres hematurias, un hemotórax, y una menorragia.

Siete pacientes (3%) tenían antecedentes de alguna otra enfermedad autoinmune. La más frecuente con 4 casos era hipotiroidismo, en dos casos se trataba de una enfermedad celiaca, y un paciente estaba diagnosticado de psoriasis.

## **2.2 ESTUDIOS REALIZADOS AL DIAGNÓSTICO**

Se han recogido de las historias de los pacientes el recuento de plaquetas al diagnóstico en 230 casos. En 172 (74,8%) casos el recuento era menor de  $20 \times 10^9/L$ . Los resultados del hemograma al diagnóstico se recogen en la tabla 6.

Variable	Media $\pm$ desviación típica	Mediana (rango)
Recuento de plaquetas $\times 10^9/L$		9 (1-99)
Volumen plaquetario medio	9,2 $\pm$ 2,13	
Hemoglobina	12,5 $\pm$ 1,4	
Leucocitos $\times 10^9/L$		8,67 (1,73 – 24,83)
Linfocitos $\times 10^9/L$		3,56 (0,57- 20,49)

**Tabla 6. Recuentos hematológicos al diagnóstico**

En 161 pacientes (68,5%) se realizaron estudios serológicos para descartar infección viral al diagnóstico. Se demostró en 19 casos una serología compatible con infección viral aguda. La infección más frecuente fue por citomegalovirus en 10 casos, en un caso asociada a infección por virus de Epstein-Barr. El resto de serologías positivas se describen en la tabla 7.

Agente	Número de casos	Porcentaje de casos (%)
Adenovirus	1	5,3
Herpes simple	2	10,5
Citomegalovirus	9	47,4
Citomegalovirus y virus Epstein Barr	1	5,3
Virus Epstein Barr	5	26,3
Parvovirus B19	1	5,3

**Tabla 7. Infecciones virales al diagnóstico**

Se realizó estudio de anticuerpos antinucleares (ANA) a 138 pacientes (58,7%), siendo positivo el estudio en 24 casos. La mediana de la titulación del anticuerpo fue 1,72 (1,14 – 7,68). Los dos pacientes con titulaciones más altas 3,6 y 7,68 desarrollaron lupus eritematoso sistémico en los meses posteriores al debut de la trombocitopenia.

En 69 pacientes (29,4%) no se realizó cuantificación de inmunoglobulinas al diagnóstico. En 161 casos de los que se realizó el estudio, éste fue normal (68,5%), presentado un paciente hipergammaglobulinemia, y en cuatro casos hipogammaglobulinemia. En un caso se confirmó posteriormente el diagnóstico de defecto de IgA, y en otro una inmunodeficiencia común variable.

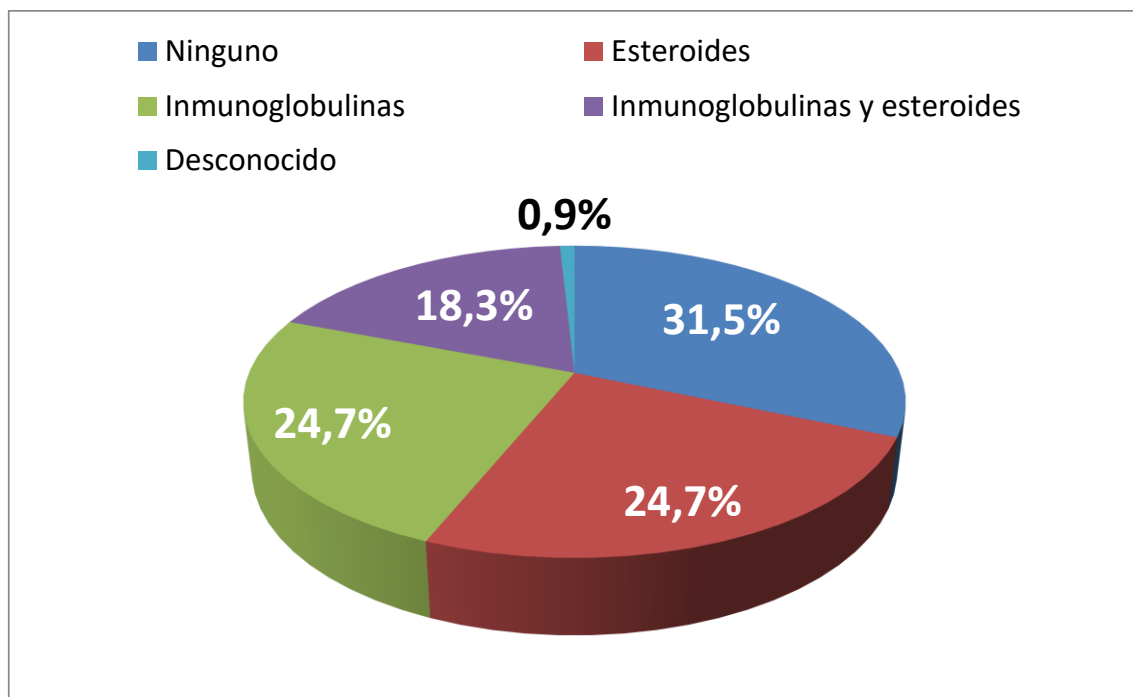
Se realizó aspirado de médula ósea a 190 pacientes (80,9%). En 118 casos se describe un aumento del número de megacariocitos, en 60 casos un número normal (25,5%), y en 12 casos un recuento de megacariocitos menor de lo esperado (5,1%).

## **2.3 TRATAMIENTOS RECIBIDOS**

El 87,7% de los pacientes fueron ingresados en el momento del diagnóstico (199). Solo 28 pacientes no ingresaron al diagnóstico (12,3%). Se consideran perdidos 8 casos por ausencia de datos en su historia clínica.

La mediana de días de ingreso de los pacientes que ingresaron al diagnóstico es de 4 (1 – 28).

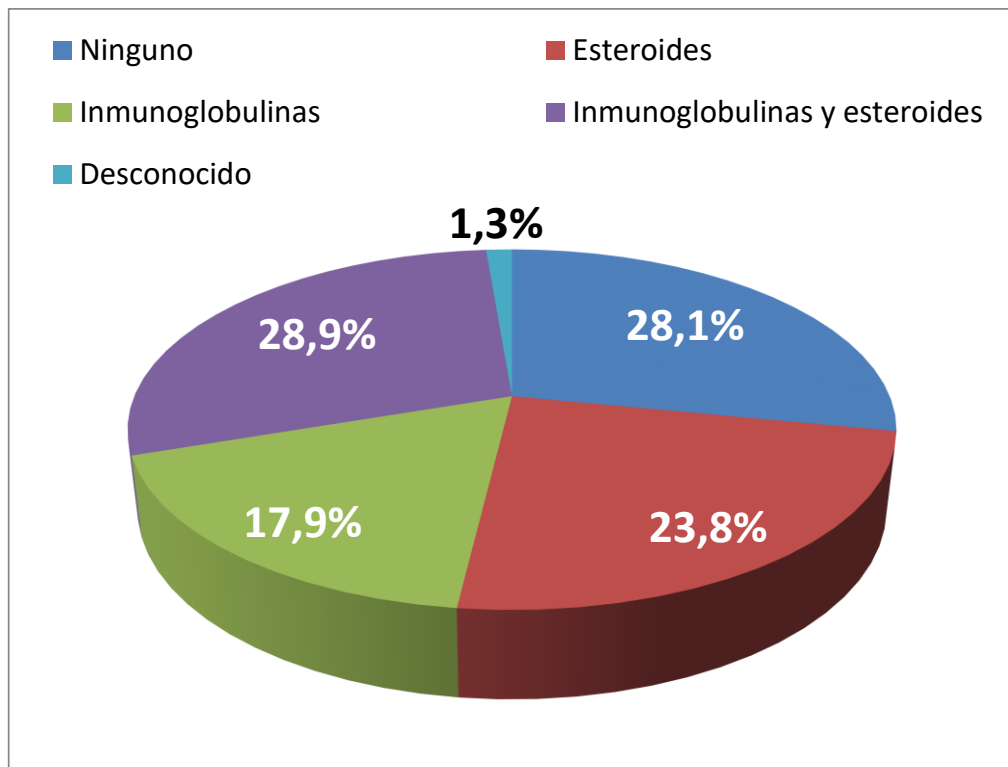
La mayor parte de los pacientes recibió tratamiento en la primera semana, pero hasta un 31,5% de los casos (74) no recibieron tratamiento. El tratamiento se realizó con esteroides en el mismo número de casos en que se emplearon inmunoglobulinas inespecíficas endovenosas (58). Esto suponía un 24,7% de los casos, frente a un 18,3% de los casos (43) en que se emplearon ambos tratamientos de manera simultánea (figura 4).



**Figura 4: Tratamiento primera semana**

El porcentaje de pacientes que se mantuvo sin tratamiento a lo largo del primer mes fue del 28,1%, discretamente menor al de la primera semana. Se observa en ese primer mes, un aumento de los casos que reciben ambos tratamientos simultáneamente o en combinación, inmunoglobulinas inespecíficas endovenosas y esteroides, hasta 68 pacientes (28,9%). La distribución de los tratamientos recibidos en el primer mes se recoge en la figura 5.





**Figura 5: Tratamiento primer mes**

Recibieron transfusiones de plaquetas 13 pacientes. Un 5,6% de los casos.

Se observa una relación estadísticamente significativa entre la presencia de sangrados al diagnóstico y la indicación de tratamientos ( $p=0,01$ ). De este modo, hasta un 66,7% de los pacientes sin sangrado no recibieron tratamiento, frente a un 33,3% que recibieron algún tratamiento (12 de 18 casos) . Por otro lado, en caso de sangrado, recibieron tratamiento el 71% de los pacientes, frente a un 29% que no lo recibieron (152 niños de 214) (tabla 8A).

			SANGRADO		TOTAL
			No	Si	
Tratamiento recibido en la primera semana	Ninguno	Recuento	12	62	74
		%	16,20%	83,80%	100,00%
	Esteroides	Recuento	2	56	58
		%	3,40%	96,60%	100,00%
	Inmunoglobulinas	Recuento	3	54	57
		%	5,30%	94,70%	100,00%
	Inmunoglobulinas y esteroides	Recuento	1	42	43
		%	2,30%	97,70%	100,00%
TOTAL		Recuento	18	214	232
		%	7,80%	92,20%	100,00%

*P=0,01*

**Tabla 8A. Tratamiento recibido la primera semana y su relación con la presencia de hemorragias**

En la tabla 8B se puede observar la distribución de los tratamientos realizados en función del tipo de hemorragia. En esta tabla se detallan todos los tipos de hemorragia y el tratamiento recibido. Esta relación resulta estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ), siendo más frecuente la ausencia de tratamiento en los casos sin clínica hemorrágica. El uso de inmunoglobulinas y la terapia combinada son los tratamientos empleados en aquellos casos con hemorragias distintas a las cutáneas, o las cutáneo-mucosas. En cualquier caso, se puede observar, cómo el tratamiento se basaba en los recuentos plaquetarios al identificarse hasta 6 casos, en que se realizó tratamiento, incluso combinado, en ausencia de clínica hemorrágica.

		HEMORRAGIAS				
		Ninguno	Cutáneas	Cutáneas y mucosas	Otras	TOTAL
Tratamiento recibido en la primera semana	Ninguno	12	46	16	0	74
	Esteroides	2	39	17	0	58
	Inmunoglobulinas	3	29	23	2	57
	Inmunoglobulinas y esteroides	1	15	24	3	43
TOTAL		18	129	80	5	232

$P=0,01$

**Tabla 8B. Tratamiento recibido la primera semana y su relación con el tipo de hemorragias**

Esta asociación es aún más evidente, cuando se estudia el tratamiento recibido en ausencia de hemorragias o siendo éstas solo cutáneas, frente a aquellos casos en que las hemorragias son de otro tipo ( $p=0,0001$ ). En ausencia de hemorragias o solo de tipo cutáneo, el 60,5% de los pacientes recibió tratamiento, frente a un 81,2% que lo recibió si el sangrado era de otro tipo. O visto de otro modo hasta un 39,5% de los casos con sangrado exclusivamente cutáneo, no recibieron tratamiento, frente a solo un 18,8% en aquellos casos con otro tipo de hemorragias.

Es igualmente significativa la relación entre el tratamiento recibido en el primer mes y las hemorragias al diagnóstico. Así hasta el 61,1% de los casos sin sangrado no reciben tratamiento, frente al 74,2% que lo reciben cuando aparecían hemorragias al diagnóstico ( $p=0,006$ ). La distribución de los tratamientos realizados en presencia y ausencia de hemorragias en el primer mes puede observarse en la tabla 9A. Un 43,5% de los pacientes recibían tratamiento combinado en presencia de hemorragias distintas a solo cutáneas, frente a un 21,2% cuando las hemorragias eran cutáneas exclusivamente ( $p=0,002$ ). En la tabla 9B se distribuyen los casos según los distintos tipos de tratamiento realizados en el primer mes dependiendo del tipo de hemorragias que presentasen.

			SANGRADO		TOTAL
			No	Si	
Tratamiento recibido en el primer mes	Ninguno	Recuento	11	55	66
		%	61,10%	25,80%	28,60%
	Esteroides	Recuento	2	54	56
		%	11,10%	25,40%	24,20%
	Inmunoglobulinas	Recuento	4	37	41
		%	22,20%	17,40%	17,70%
	Inmunoglobulinas y esteroides	Recuento	1	67	68
		%	5,60%	31,50%	29,40%
TOTAL		Recuento	18	213	231
		%	100,00%	100,00%	100,00%

$P=0,006$

**Tabla 9A.** Tratamiento recibido el primer mes y su relación con la presencia de hemorragias

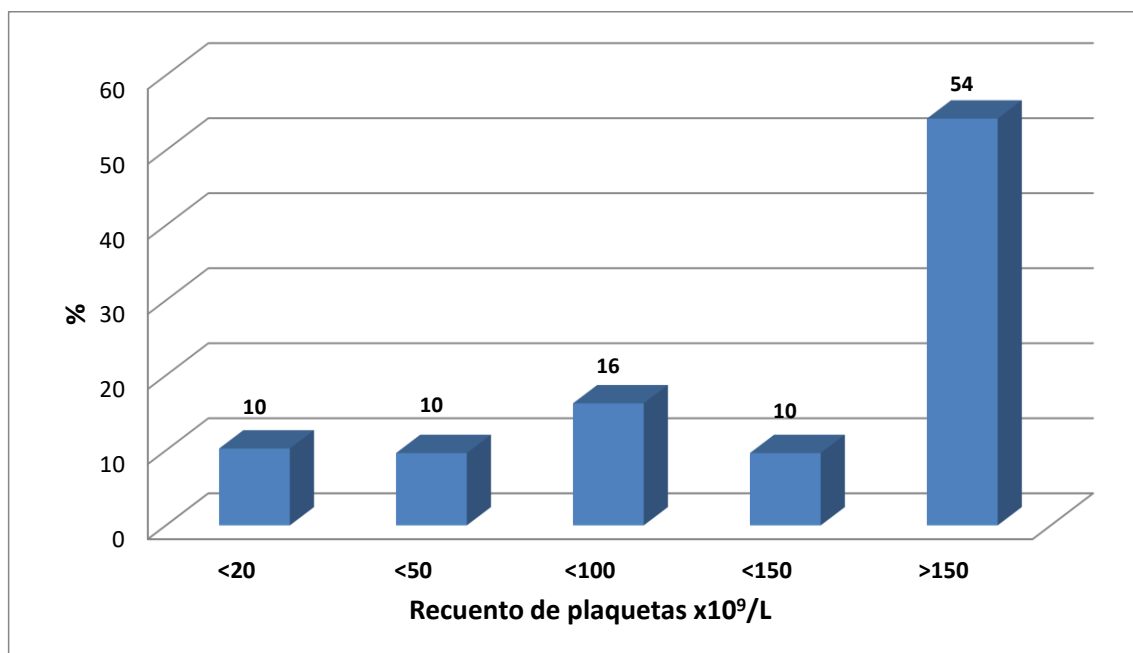
			SANGRADO		TOTAL
			Ninguno o cutáneas	Mucosas y otros	
Tratamiento recibido en el primer mes	Ninguno	Recuento	51	15	66
		%	34,90%	17,60%	28,60%
	Esteroides	Recuento	40	16	56
		%	27,40%	18,80%	24,20%
	Inmunoglobulinas	Recuento	24	17	41
		%	16,40%	20,00%	17,70%
	Inmunoglobulinas y esteroides	Recuento	31	37	68
		%	21,20%	43,50%	29,40%
TOTAL		Recuento	146	85	231
		%	100,00%	100,00%	100,00%

$p=0,001$

**Tabla 9B.** Tratamiento recibido el primer mes y su relación el tipo de hemorragias

## 2.4 EVOLUCIÓN DEL RECuento DE PLAQUETAS

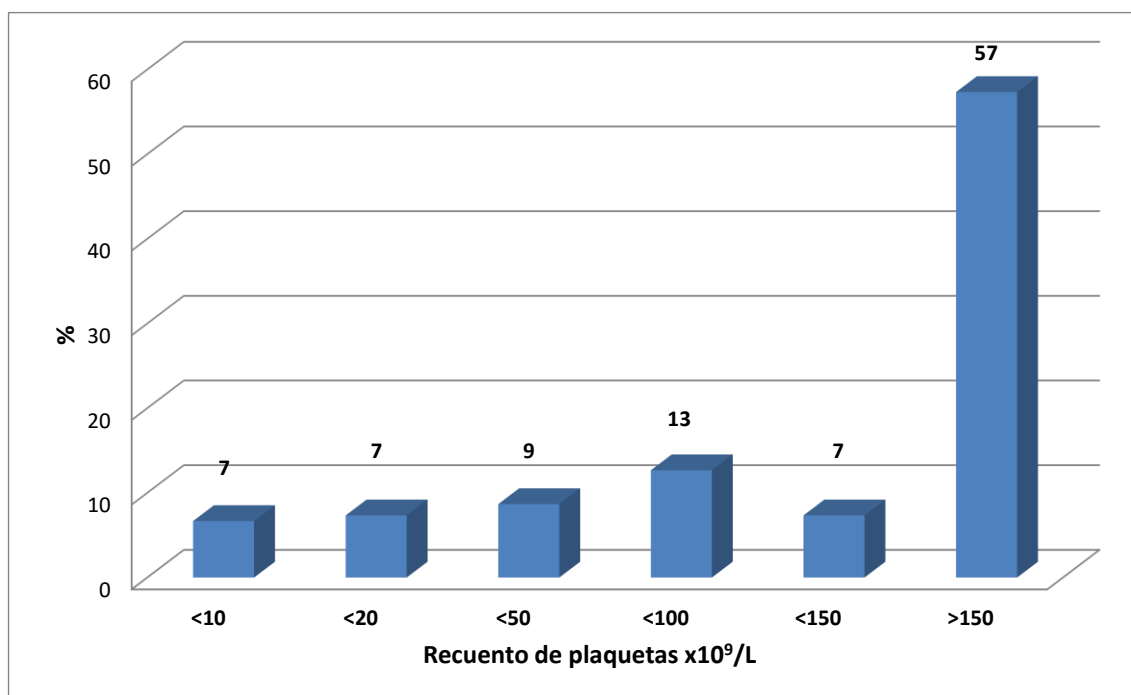
Según se ha descrito en el apartado de material y métodos, se recogió el recuento de plaquetas en distintos tiempos de seguimiento independientemente del tratamiento en curso. Se recogieron de este modo todos aquellos casos que presentaban recuento de plaquetas coincidiendo con el periodo de evolución tras el diagnóstico, perdiéndose algunos casos que por distintos motivos pudiesen no tener un recuento plaquetario realizado en ese momento. Así, si se perdió el seguimiento de un paciente, o el niño había sido dado de alta, o no coincidía el recuento realizado en sus controles habituales con esta fecha, no se ha incluido en el análisis.



**Figura 6:** Porcentaje de pacientes según recuento de plaquetas a los seis meses de evolución

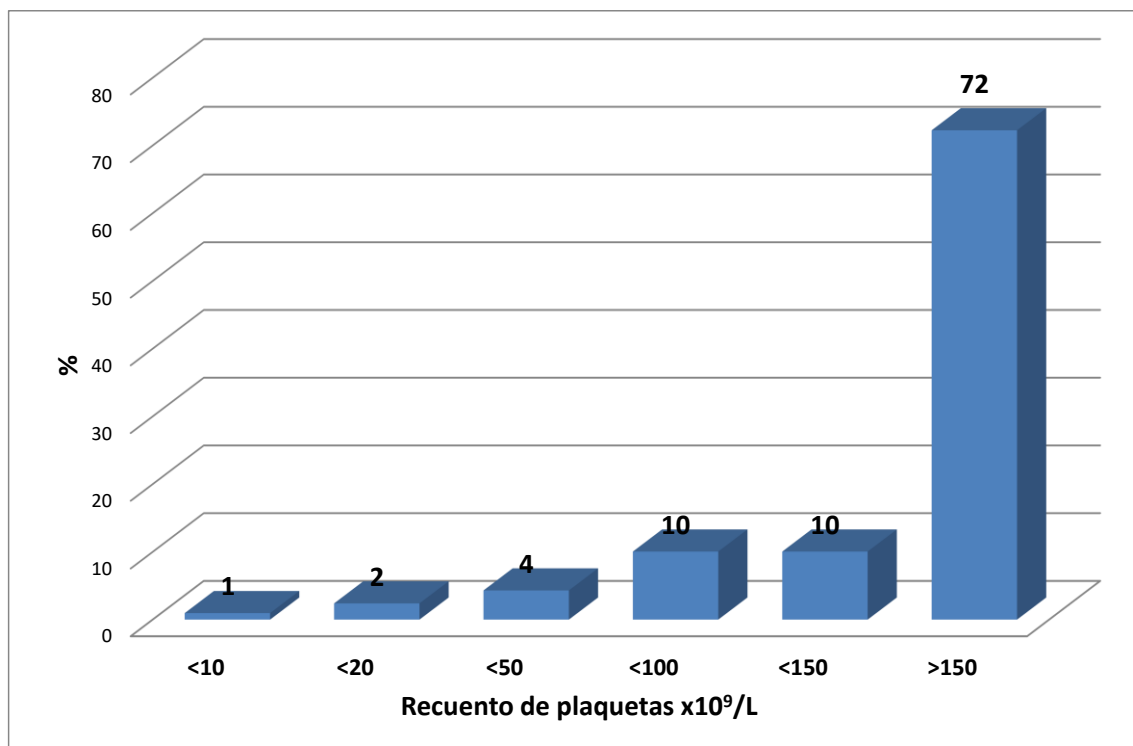
A los seis meses del diagnóstico, el 81,1% de los pacientes presentaba un recuento plaquetario por encima de 50 x10<sup>9</sup>/L, siendo solo un 10,2% los que tenían un recuento menor de 20 x10<sup>9</sup>/L. Más de la mitad de los niños, presentaban un recuento de plaquetas por encima de 150 x10<sup>9</sup>/L (figura 6).

Este porcentaje de casos que mantenían un recuento de plaquetas inferior a  $50 \times 10^9/L$ , se mantenía muy similar al año del diagnóstico, suponiendo el 22,7%. Un 35,3% presentaba recuentos inferiores a  $100 \times 10^9/L$  (figura 7).



**Figura 7:** Porcentaje de pacientes según recuento de plaquetas al años de evolución

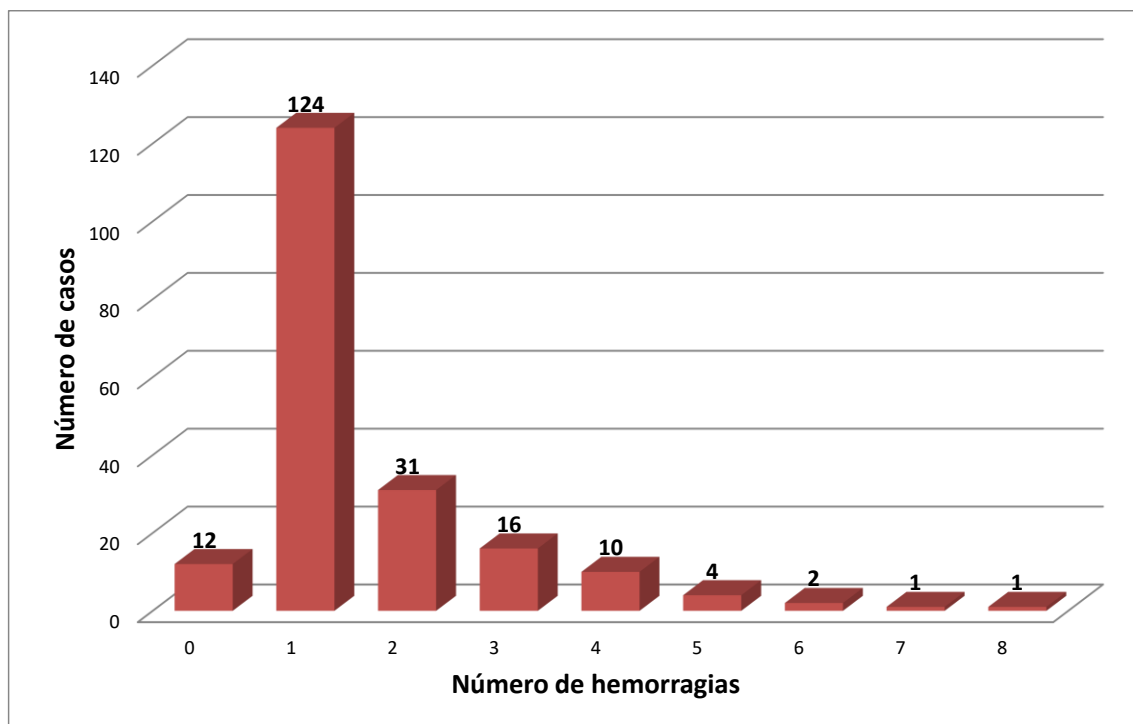
La mayoría de los pacientes (82,3%) tienen un recuento de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$  en su último control analítico, lo que supone que un 17,7% quedarían con menos de  $100 \times 10^9/L$ . Solo un 7,7% (9) mantienen un recuento menor de  $50 \times 10^9/L$  (figura 8). La mayor parte de los pacientes (72%) presentan un recuento de plaquetas completamente normal ( $>150 \times 10^9/L$ ).



**Figura 8:** Porcentaje de pacientes según recuento de plaquetas en su último control realizado

## 2.5 HEMORRAGIAS EN EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

La información sobre las hemorragias ocurridas en el primer año de seguimiento se recogió en 201 casos, ya que en 34 existió pérdida del seguimiento. Las hemorragias aisladas cutáneas son la manifestación hemorrágica más frecuente a lo largo del primer año. Solo 12 pacientes (5,5%) no presentaron clínica hemorrágica en ese periodo de seguimiento. El número de episodios hemorrágicos se recoge en la figura 9, siendo lo más frecuente el que los pacientes solo hayan presentado un episodio hemorrágico, el del diagnóstico. El máximo de episodios hemorrágicos que ha sufrido un paciente fue 8. El 91% de los pacientes tienen como máximo 3 episodios hemorrágicos.



**Figura 9:** Número de hemorragias del primer año

## **2.6 HEMORRAGIAS GRAVES EN TODO EL PERIODO DE SEGUIMIENTO**

Se recogen 18 episodios hemorrágicos graves (7,6% de los pacientes). Este tipo de hemorragias varían desde epistaxis graves por requerir taponamiento posterior, a casos en que se realizó soporte transfusional de concentrados de hematíes o plaquetas, o hemorragias más allá de las cutáneo-mucosas. Las características de estos casos y su frecuencia se recogen en la tabla 10. En dos casos se demostró hemorragia intracraneal (0,85%).

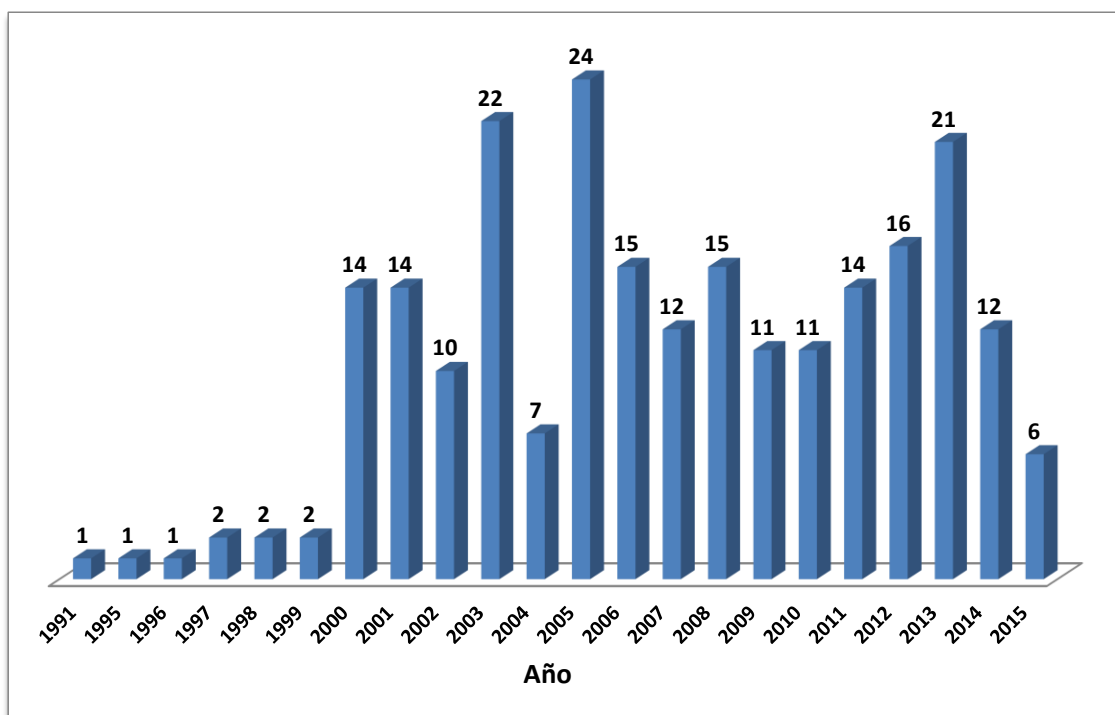


Tipo	Frecuencia	%
Epistaxis grave	9	3,8
Epistaxis grave y transfusión	2	0,85
Hemorragia intracraneal	2	0,85
Hematuria	2	0,85
Hemorragia digestiva	1	0,425
Hematuria y epistaxis	1	0,425
Hemotórax	1	0,425

**Tabla 10.** Episodios hemorrágicos graves en el primer año de seguimiento

### 3. DIFERENCIAS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL PERIODO DE DIAGNÓSTICO

En la figura 10 se recoge la distribución de los pacientes de acuerdo a su año de diagnóstico. El año con mayor número de diagnósticos fue el 2004 con 24 casos. Desde el año 2011 en que se publicaron las guías nacionales e internacionales, se han diagnosticado 69 pacientes. Las características de los pacientes en ambos grupos se recogen en las tablas 11A y B. Se demuestra en ellas que no existen diferencias estadísticamente significativas en las características generales de ambas series. Analizamos en ambos grupos los estudios realizados al diagnóstico para buscar diferencias en las pruebas realizadas entre ambos grupos.



**Figura 10:** Número de pacientes por año

Variable	Hasta 2011	Desde 2011	p
	n (166)	n (99)	
Edad (meses) Mediana (rango)	52,5 (3-205)	42 (8-184)	NS
Recuento plaquetas al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (rango)	10 (1-99)	8,5 (1-94)	NS
Cuantificación de hemoglobina al diagnóstico. (gr/dL) Media (desviación típica)	12,61 $\pm$ 1,18	12,4 $\pm$ 1,45	NS
Recuento leucocitos al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (rango)	8,6 (1,73-24,8)	8,69 (3,8-24,25)	NS
Recuento linfocitos al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ) Mediana (rango)	3,56 (0,57-20,49)	3,48 (0,8-17,95)	NS

NS: No significativo

**Tabla 11A.** Características de los pacientes según periodo de diagnóstico (variables continuas)

Variable	Hasta 2011	Desde 2011	p
Menores/Mayores de 5 años	95/71	46/23	NS
Varones/Mujeres	90/76	34/35	NS
Recuento plaquetas al diagnóstico menor/mayor $20 \times 10^9/L$	119/43	53/15	NS
Antecedentes de autoinmunidad si/no	6/160	1/68	NS
Antecedentes de infección si/no	76/87	38/29	NS
Inicio agudo/insidioso	147/18	57/11	NS

NS: No significativo

**Tabla 11B.** Características de los pacientes según periodo de diagnóstico (variables categóricas)

Los estudios realizados en cada periodo de tiempo son diferentes, siendo más frecuente la realización de serologías, la cuantificación de inmunoglobulinas y la determinación de anticuerpos antinucleares en los pacientes estudiados desde 2011 ( $p=0,0001$ ). Sin embargo, la realización de aspirados de médula ósea se ha mantenido estable. En el periodo previo al 2011 se realizó aspirado al 82,9% de los pacientes (136/164), y desde 2011 al 79,4% (54/68) (tabla 12).

Variable	Antes de 2011		Desde 2011		p
	Estudiado	No estudiado	Estudiado	No estudiado	
ANA*	85	77	53	14	0,0001
Serologías	67	98	63	5	0,0001
Cuantificación de inmunoglobulinas	107	59	59	10	0,001
Aspirado de médula ósea	136	28	54	14	0,53 (NS)

**Tabla 12.** Variables estudiadas de acuerdo al periodo de diagnóstico

No se demuestran diferencias significativas entre estos dos periodos de tiempo, en la presencia de hemorragias al diagnóstico o el tipo de hemorragias.

No existen tampoco diferencias en el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento al diagnóstico (29,9% en el primer periodo, frente a un 36,2% en el segundo periodo;  $p=0,25$ ). En cuanto al tipo de tratamiento que se realizó inicialmente a los pacientes, antes del 2011 el tratamiento más habitual era las IGIV, que se empleó en un 27,4% de los pacientes. En la serie más reciente, el tratamiento más indicado fueron los esteroides en un 30,4% de los casos. Por lo tanto, el tratamiento más frecuentemente empleado fue distinto en ambos periodos de tiempo, pero esta diferencia no alcanza a ser significativa estadísticamente ( $p=0,25$ ).

Cuando analizamos los tratamientos prescritos en el primer mes, encontramos que en el primer periodo de tiempo (antes de 2011) el porcentaje de pacientes que se mantuvo sin tratamiento disminuía mínimamente hasta el 28%. Pero disminuían llamativamente el porcentaje de pacientes que solo recibían esteroides (desde un 22,6% al diagnóstico a un 20,1 en el primer mes), o solo recibían IGIV (de un 27,4 al diagnóstico hasta un 18,3% en el primer mes). Estos descensos se producen lógicamente por un aumento del porcentaje de pacientes que recibieron ambos medicamentos hasta un 33,5%. En cuanto a los tratamientos prescritos en el primer mes en el segundo periodo de tiempo (desde 2011) encontramos que, a lo largo del primer mes, el porcentaje de pacientes que se mantienen sin tratamiento desciende discretamente desde el 36,2% de la primera semana hasta un 29,4%. El tratamiento más frecuentemente indicado son los esteroides que aumentan levemente desde el porcentaje de la primera semana (30,4%) hasta un 33,8%. Sin embargo, en este periodo de tiempo el porcentaje de pacientes que asocian la combinación de tratamientos solo llega a un 19,1%, frente a un 33,5% en el periodo previo, como hemos visto. Aunque estos porcentajes son llamativamente distintos, no se alcanza significación estadística en los diferentes análisis.

No existen tampoco diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes que ingresan al diagnóstico. En la serie más reciente

(a partir de 2011), ingresan el 83,6% de los niños, frente a un 89,4% en la serie más antigua.

Respecto a otras variables relacionadas con el tratamiento durante el primer año, no existen diferencias en el número de ciclos de inmunoglobulinas que recibieron los pacientes, pero si en la dosis de esteroides recibida en el primer mes y en el primer año, siendo menores en el grupo diagnosticado desde 2011 (tabla 13). Los días del primer ingreso también fueron diferentes entre ambas series, siendo el ingreso más corto en el periodo desde 2011 con una mediana de 3 días, frente a una mediana de 5 días en el periodo previo (tabla 13).

Variable	Hasta 2011	Desde 2011	p
<b>Dosis de esteroides primer mes</b>	n=88	n=36	0,001
	49,5 (4-150)	10 (2-50)	
<b>Dosis de esteroides primer año</b>	n=91	n=41	0,001
	53 (4-414)	16 (2-105)	
<b>Días de ingreso</b>	n=143	n=56	0,001
	5 (1-28)	3 (1-14)	

**Tabla 13. Tratamientos según periodo**

No existe diferencia en el desarrollo de trombocitopenia crónica entre los dos periodos de tiempo. En el primer periodo evolucionan a crónica un 29,5% de los pacientes, frente a un 21,7% en el segundo ( $p=0,13$ ).

Tampoco existen diferencias en el número de episodios hemorrágicos el primer año de seguimiento, o en la aparición de hemorragias graves durante todo el periodo de seguimiento. Se diagnosticaron 12 episodios graves en la primera serie frente a 6 en la serie desde 2011.

Por último existe diferencia entre la realización de esplenectomías a pacientes diagnosticados en uno u otro periodo. Se realizaron 15

esplenectomías a pacientes diagnosticados antes de 2011, frente a solo una en pacientes diagnosticados en el segundo periodo ( $p=0,04$ ).

#### **4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN A TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA**

Como ya se indicó en el apartado de material y métodos, para este estudio se ha investigado el recuento de plaquetas al año del diagnóstico en todos los pacientes de la serie. Se ha definido como PTI crónica a todos aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento, o que tenían un recuento por debajo de ese nivel. Se han considerado recuperados, todos aquellos pacientes con recuento superiores a ese cifra en ese momento, o con recuentos mayores de  $150 \times 10^9/L$  en algún momento previo, sin tratamiento al menos durante un mes, y que no continuaron seguimiento hasta el año por diversos motivos. Se han considerado perdidos de seguimiento todos aquellos pacientes que no tenían realizado el recuento al año y de los que no existía un recuento previo de plaquetas por encima de  $150 \times 10^9/L$ . También se han eliminado del estudio aquellos pacientes que en el transcurso del primer año, fueron diagnosticados de trombocitopenias secundarias a otros cuadros sistémicos como lupus eritematosos sistémico. Se diagnostican de este modo 64 pacientes de PTI crónica y 133 de trombocitopenia inmune curada.

No se han encontrado diferencias en las siguientes variables entre aquellos pacientes que evolucionan a la curación y aquellos que presentan recuentos de plaquetas menores de  $100 \times 10^9/L$  al año del diagnóstico:

- Sexo
- Recuento de linfocitos al diagnóstico
- Volumen plaquetario al diagnóstico
- Recuento de megacariocitos en médula ósea.
- Antecedentes de enfermedad autoinmune
- Anticuerpos antinucleares positivos o negativos

- Presencia de sangrado al diagnóstico
- Días del primer ingreso
- Tratamiento recibido. De manera específica se han estudiado aquellos que solo reciben inmunoglobulinas inespecíficas y tampoco resulta significativo ( $p=0,34$ ). Sin embargo, si existe una tendencia a la significación cuando se consideran los diferentes tratamientos recibidos en el primer mes tras el diagnóstico –como veremos más adelante- (tabla 14).
- Serología positiva al diagnóstico, existe una tendencia a la significación ( $p=0,06$ ).

			EVOLUCION		TOTAL
			Recuperado	Crónica	
Tratamiento en el primer mes	Ninguno	Recuento	29	25	54
		%	53,7%	46,3%	100%
	Esteroides	Recuento	39	11	50
		%	78,0%	22,0%	100%
	Inmunoglobulinas	Recuento	25	10	35
		%	71,4%	28,6%	100%
	Inmunoglobulinas y esteroides	Recuento	40	17	57
		%	70,2%	29,8%	100%
TOTAL		Recuento	133	63	196
		%	67,9%	32,1%	100%

$p=0,054$

**Tabla 14. Tratamiento recibido en el primer mes y evolución a crónica**

En la tabla 15 se relacionan todas aquellas variables del diagnóstico relacionadas con la evolución a PTI crónica.

Variable	Medida	Crónica	Recuperada	p
Recuento plaquetario ( $\times 10^9/L$ )	Mediana (rango)	14,5 (2 – 99)	8 (1 – 93)	0,0001
Edad en años	Mediana (rango)	5,2 (0,4 – 14,5)	3,3 (0,2 – 17)	0,004
Edad en meses	Mediana (rango)	63 (5 – 176)	41 (3 – 205)	0,004
Antecedente infeccioso (SI)	%	40,0%	54,1%	0,003
Inicio insidioso	%	22,6%	9,0%	0,004
Recuento plaquetario $\leq 20$ ( $\times 10^9/L$ )	%	58,3%	81,8%	0,001
Ingreso al diagnóstico (SI)	%	74,6%	94,2%	0,005
No recibió tratamiento en el primer mes	%	39,7%	21,8%	0,009

**Tabla 15. Variables relacionadas con evolución a PTI crónica**

Existe relación entre la edad del paciente y su evolución. Esta relación se demuestra también cuando se estratifica por edades. De este modo existen diferencias entre menores y mayores de 5, 8, y 9 años, pero no entre menores y mayores de 12 años (tabla 16).

Rango de edad	Recuperadas	Crónicas	p	O.R. (Rango)
	Menores/Mayores	Menores/Mayores		
Menores de 5 años	92/41	31/33	0,005	2,39 (1,29-4,41)
Menores de 8 años	108/24	44/20	0,032	2,06 (1,04-4,11)
Menores de 9 años	115/18	47/17	0,022	2,31 (1,10-4,87)
Menores de 12 años	126/7	57/7	0,147	no significativo

**O.R.: odds ratio**

**Tabla 16. Relación de la edad con el desarrollo de PTI crónica según rangos de edad**

También existe relación entre el recuento de leucocitos al diagnóstico y la evolución a PTI crónica. Los pacientes con recuento menores de  $6,25 \times 10^9$



leucocitos/L evolucionan a PTI crónica en mayor proporción con un O.R. 2,34 (1,11-4,90);  $p=0,023$ . Como ya se ha indicado, no ocurre lo mismo con el recuento absoluto de linfocitos.

Como ya hemos comentado, existe una tendencia a la significación estadística en la relación entre los tratamientos recibidos en el primer mes de diagnóstico y la evolución a la cronicidad. Hasta un 46,3% de los casos que no reciben tratamiento inicialmente evolucionan a la cronicidad ( $p=0,054$ ) (tabla 14). Cuando se comparan de manera global aquellos pacientes que recibieron o no tratamiento en el primer mes (independientemente del tipo de tratamiento), sí se encuentra relación con la evolución a PTI crónica. El 46,3% de los pacientes que no recibieron ningún tratamiento evolucionaron a PTI crónica frente al 26,8% de los que sí recibieron algún tipo de tratamiento, O.R. 2,44 (1,27 – 4,7);  $p=0,009$ .

Los pacientes con un inicio insidioso del cuadro evolucionan a la cronicidad con más frecuencia que aquellos con inicio agudo (53,8% vs 28,4%). Los que tienen un inicio agudo evolucionan a la curación con mayor probabilidad, O.R. 1,55 (1,01-2,37);  $p=0,01$ . Del mismo modo, los pacientes con recuentos de plaquetas al diagnóstico menores de  $20 \times 10^9/L$  evolucionan a la curación con mayor frecuencia que aquellos con recuentos mayores (75,5% vs 49%) O.R. 3,21 (1,63-6,33);  $p=0,001$ . Se demuestra una asociación estadísticamente significativa entre el ingreso al diagnóstico y la evolución a la cronicidad. El 53,6% de los pacientes que no ingresan evolucionan a la cronicidad, frente a un 26,8% de los que ingresan, O.R 3,12 (1,38-7,08);  $p=0,005$ .

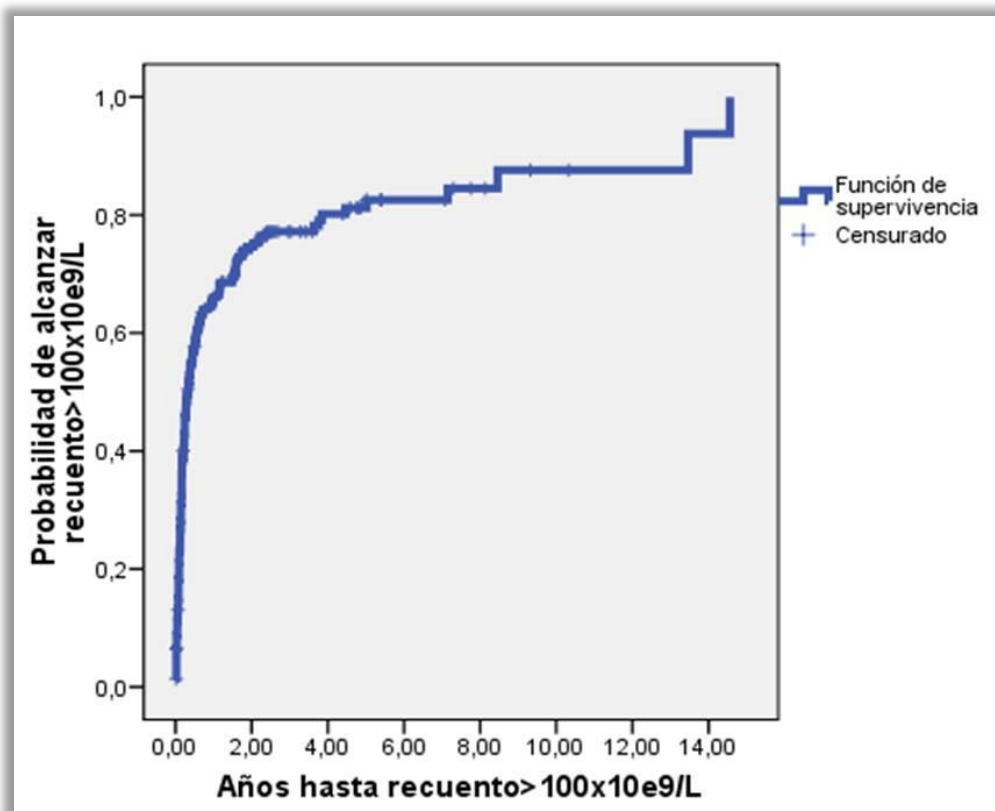
Todas las variables significativas ( $<0,1$ ) fueron incluidas en el análisis multivariante. La edad y el recuento plaquetario al diagnóstico fueron las únicas variables que continuaron siendo significativas. Los pacientes de hasta 4 años tienen 2,03 veces más posibilidades de curarse que aquellos mayores de esa edad. Y los pacientes que presentaron al diagnóstico un recuento de plaquetas menor o igual a  $20 \times 10^9/L$  tienen 2,98 veces más posibilidades de recuperarse que aquellos con recuentos al diagnóstico mayores (tabla 17).

Variable	HR	IC 95%	p
<b>RECuento PLAQUETARIO</b>			
>20	1		
≤20	2,98	1,48 – 5,99	0,002
<b>EDAD</b>			
Mayores de 4 años	1		
Hasta 4 años	2,03	1,05 – 3,93	0,034

**Tabla 17.** Variables relacionadas con la recuperación al año con recuentos superiores a  $100 \times 10^9/L$

## 5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (RECuento PLAQUETARIO MAYOR DE $100 \times 10^9/L$ EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO)

La mediana de tiempo hasta alcanzar recuentos mayores de  $100 \times 10^9/L$  es de 0,32 años (0,21-0,42), o 3,84 meses (2,52 – 5,04) (figura 11).



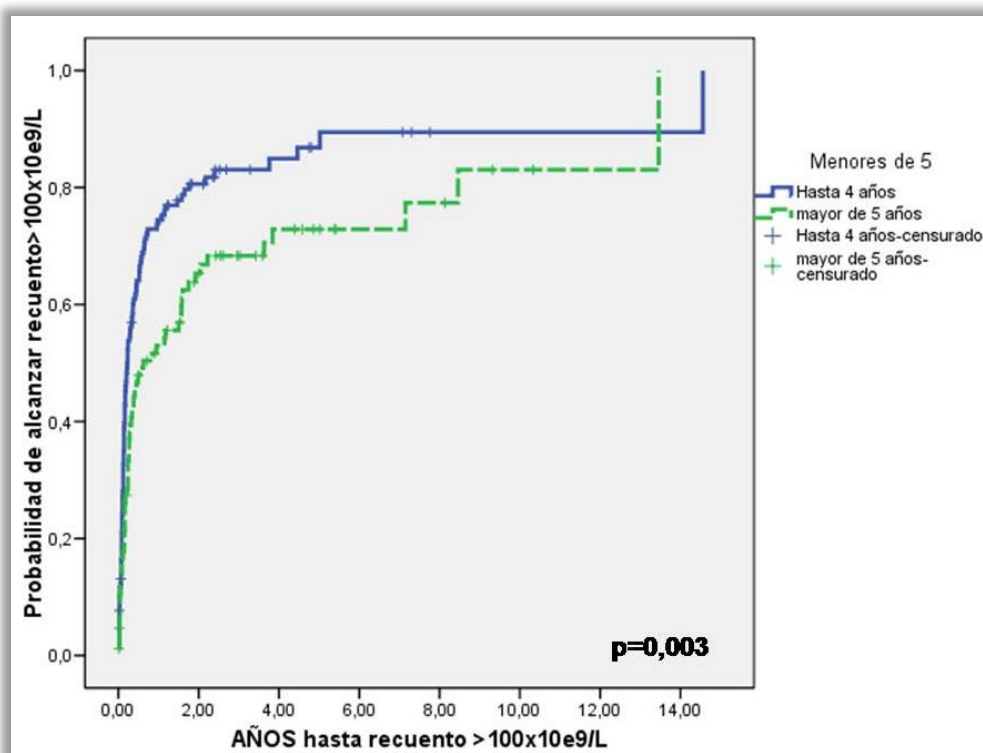
**Figura 11:** Probabilidad de superar  $100 \times 10^9$  plaquetas/L

Se estudió la relación de todas aquellas variables relacionadas con la evolución a PTI crónica con alcanzar o no recuentos plaquetarios mayores de  $100 \times 10^9/L$ , resultando solo significativa la relación con la edad del paciente y la presencia de antecedentes de infección en el debut del cuadro. El 83,1% de los pacientes menores de 5 años se recuperan, frente al 69,8% de los mayores de esa edad. Los menores de 5 años tienen una probabilidad de no alcanzar ese recuento menor que los mayores con un O.R 0,47 (0,25-0,9);  $p=0,02$ . El 85,7% de los pacientes que presentaban antecedente infeccioso se recuperaron frente al 72,9 de aquellos que no lo presentaron. Los que no tienen antecedente infeccioso evolucionan sin alcanzar un recuento de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$  con más probabilidad, O.R 2,23 (1,12-4,46);  $p=0,02$ . El resto de variables estudiadas se recogen en la tabla 18.

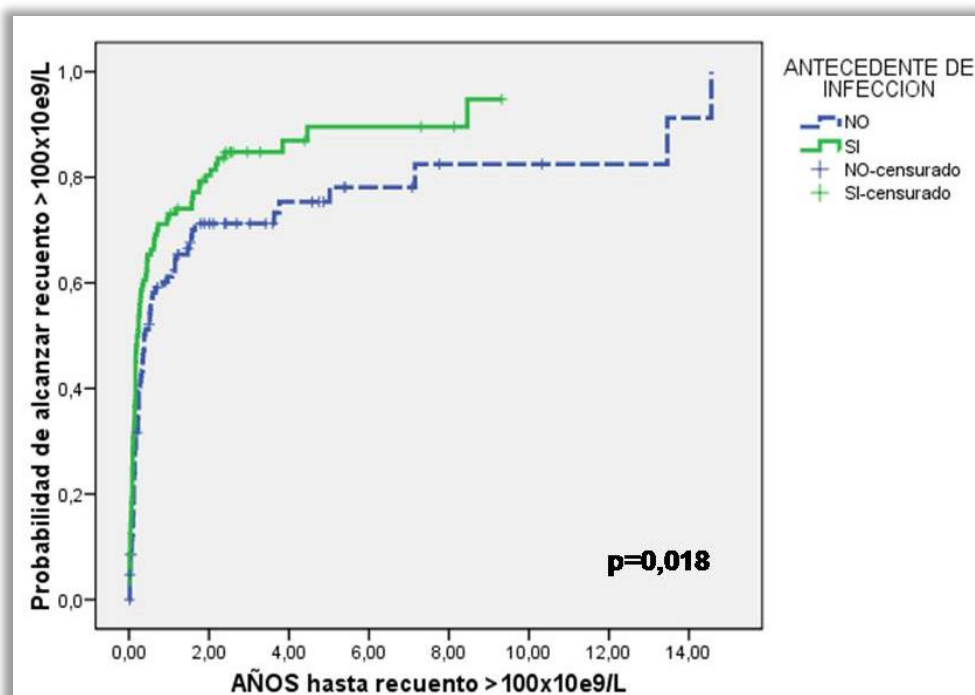
Variable	p
Inicio insidioso/agudo	0,14
Ausencia de tratamiento en el diagnóstico	0,59
Recuento de plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$	0,34
Ingreso al diagnóstico	0,5

**Tabla 18. Variables no relacionadas con alcanzar recuentos de plaquetas mayores de  $100 \times 10^9/L$**

La probabilidad de permanecer con recuentos por debajo de  $100 \times 10^9/L$  se calculó mediante una curva de Kaplan Meyer resultando una probabilidad del  $7,5\% \pm 4,7\%$ . Son variables relacionadas con la probabilidad de recuperación la edad menor de 5 años y el tener antecedentes de infección en el diagnóstico. La mediana de tiempo hasta la recuperación fue distinta para los pacientes menores de 5 años (0,23 años o 2,76 meses) y los mayores de 5 años (0,62 años o 7,44 meses),  $p=0,003$  (figura 12A). La mediana de tiempo hasta la recuperación fue también distinta para los pacientes con antecedente de infección o vacunas (0,23 años o 2,76 meses) y aquellos sin antecedente infeccioso (0,38 años o 4,56 meses),  $p=0,018$  (figura 12B).



**Figura 12A:** Probabilidad de superar  $100 \times 10^9$  plaquetas/L según edad mayor de 5 años.



**Figura 12B:** Probabilidad de superar  $100 \times 10^9$  plaquetas/L de acuerdo a la existencia o no de antecedente infeccioso

El análisis multivariado demostró la asociación de ambas con la probabilidad de superar el recuento de  $100 \times 10^9$  plaquetas/L (tabla 19). Los pacientes menores de 5 años de edad tienen 1,58 más posibilidades de alcanzar esas cifras de plaquetas que los mayores.

Variable	HR	IC95%	p
Menor de 5 años	1,58	1,14 – 2,18	0,005
Antecedente de infección	1,36	1 – 1,85	0,05

**Tabla 19. Análisis multivariado de recuperación por encima de  $100 \times 10^9$  plaquetas/L**

Los pacientes con antecedentes de infección o vacunas tienen 1,36 veces más posibilidades de superar  $100 \times 10^9$  plaquetas/L que aquellos sin ese antecedente previo al diagnóstico.

## **6. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES. DIAGNÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES**

Para la valoración final de la evolución de toda la serie, se consideran un total de 22 casos como perdidos en el seguimiento.

En total, los pacientes que finalmente evolucionaron hasta la curación, sin esplenectomía, fueron 155. Fueron esplenectomizados 16 pacientes, de los que se consideran curados 10 (recuento de plaquetas de manera mantenida superior a  $100 \times 10^9$  /L (62,5%).

Seis pacientes fueron diagnosticados en su seguimiento de distintos cuadros de inmunodeficiencia: un déficit de IgA, un síndrome de di George parcial, 2 casos de inmunodeficiencia común variable, y dos casos de síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Cuatro casos evolucionaron a lupus eritematoso sistémico tras demostrarse la trombocitopenia. Dos casos antes del año de seguimiento desde el diagnóstico, y dos más allá de un año.

En total, por tanto, 10 pacientes se diagnosticaron de entidades clínicas que asocian en su evolución trombocitopenia, luego deberían considerarse trombocitopenias secundarias (10/235). Esto supone un 4,25% del total de casos de la serie. Si consideramos solo aquellos pacientes diagnosticados de PTI crónica al año de evolución, esta cifra supone el 7,8% (5/64).



## **DISCUSIÓN**





## **1. DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA SERIE**

### **1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES**

La gran mayoría (81,3%) de los pacientes de nuestra serie son menores de 9 años. Estos datos se corresponden con los resultados publicados en diferentes series pediátricas (116,127,128). Revel Vilk y colaboradores, en su serie retrospectiva de 472 niños publicada en el año 2013, reportan un 80% de pacientes pediátricos con edad inferior a los diez años (127). Previamente Donato y colaboradores en un gran estudio multicéntrico, presentaban cifras muy similares a las nuestras, con un 85% de niños menores de nueve años. Otros autores como Rosthoj y colaboradores, seleccionan como punto de corte para su trabajo los cinco años edad (116). Un 67% de los niños con trombocitopenia de su serie, eran menores de cinco años. Si comparamos este resultado con el nuestro, cuando calculamos el porcentaje de pacientes con edades por debajo de los seis años, ambos son muy similares. La mediana de edad de los pacientes del Hospital Niño Jesús fue de 4 años. Revel Vilk y colaboradores describen una media de edad de 3,5 años, inferior a la nuestra mientras, que los pacientes del trabajo de Donato y colaboradores presentaban una media de 4,6 años (127,128). En esta última serie de casos, la gráfica de distribución por edades de los niños es muy similar a la de nuestra serie. Tanto en su estudio como en el nuestro puede observarse, un pico de mayor frecuencia en el grupo de dos años. (128). Por tanto, podemos concluir que nuestra serie de pacientes pediátricos es similar en su representación de las distintas edades pediátricas a las de otras series previamente publicadas.

Aunque en la población general existe un cierto predominio de la trombocitopenia inmune primaria en las mujeres, parece que esta premisa es solo aplicable a los adultos. En este grupo de población, están descritas cifras de 4,4 mujeres versus 3,4 hombres afectados por la enfermedad por cada 100.000 habitantes (17,66). Sin embargo, esta distribución se invierte en la infancia (19,21,43,127,128). Hemos calculado la distribución por sexos de nuestra población con la intención de confirmar las diferencias descritas entre los adultos y los niños, y hemos encontrado un discreto predominio de la

enfermedad en los varones. El ratio *varones/mujeres* en nuestra serie es de 1,12:1. Ratios similares ha sido descritos descrito por otros autores como Rosthoj y colaboradores (1,3:1), Revel Vilik y colaboradores (1,2:1) y Kuhne y colaboradores en 2003 (1,2:1) (21,66,116,127). Solamente Zeller y colaboradores en 2000, publican los datos que corresponden al registro Noruego y muestran un ligero predominio del sexo femenino con un ratio 1,2:1 en niños con PTI; sin embargo, los autores consideran inesperado e inexplicable dicho resultado (129). También está descrito, que este predominio de la PTI a favor del género masculino en la infancia, se produce principalmente en el grupo de edad de los menores de 5 años, mientras que la relación hombre/mujer decrece progresivamente y se invierte en edades posteriores, para aproximarse con los años a la observada en adultos (19,21,130). Cuando nosotros analizamos los datos de nuestros pacientes, también encontramos que esta relación se modifica con la edad de manera análoga a lo descrito en la literatura, siendo mayor el número de casos femeninos en los rangos de edad más altos.

La mayoría de casos recogidos en la serie debutaron de forma brusca (87,5%). Varias publicaciones han descrito porcentajes de pacientes en los que el inicio de la enfermedad fue agudo, cercanos a los que describimos nosotros (20,131). En un estudio prospectivo realizado a finales de los años noventa por el grupo de trabajo de la Asociación de Hematología y Oncología Pediátrica de los Países Nórdicos (del inglés Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, NOPHO), hasta un 80% de los niños tuvieron un comienzo brusco de la trombocitopenia (20). Otros autores como ElAlfy y colaboradores también reportan hasta un 85% de niños con comienzo agudo de la trombocitopenia (131).

La trombocitopenia inmune en la población pediátrica con frecuencia va precedida de una infección que tiene lugar en las semanas previas al diagnóstico (19). En casi la mitad de los pacientes de este trabajo, se ha podido constatar el *antecedente de un proceso infeccioso*. Las cifras que se recogen en los diferentes estudios, son comparables a las nuestras. En la mayoría de las publicaciones, entre un 40% y un 60% de los niños habían tenido un cuadro clínico compatible con infección antes del diagnosticarse de PTI. Así por ejemplo, Zeller y colaboradores en su trabajo de 2005 reportan

un 57,7%. Porcentajes similares encuentran Sutor y colaboradores, o Robb y colaboradores, que describen hasta un 60% de niños de sus series con antecedente infeccioso (20,132,133). También hemos encontrado una *variación estacional* en la aparición del cuadro. En este estudio existe una máxima incidencia de casos durante los meses de primavera, y mínima en los meses de otoño. Nuestro patrón estacional es similar al descrito por el ICIS en el estudio Intercontinental de 2001, tras analizar los datos de 38 países (130). Sin embargo, esta distribución no coincide con los resultados del registro de Reino Unido que no muestra ninguna estacionalidad (43), ni tampoco con los datos publicados en los países Nórdicos y Alemania que muestran mayor número de casos diagnosticados durante los meses de diciembre a marzo (20,132). El cuadro infeccioso descrito con mayor frecuencia en las diferentes publicaciones, fue la infección de vías respiratorias superiores y los autores de estos dos últimos trabajos consideran que este pico durante los meses de invierno, coincide con el predominio estacional de las infecciones respiratorias que se producen en los países situados más al norte de Europa (20,132).

Como acabamos de mencionar, algunos estudios han sugerido la existencia de una relación entre el antecedente de infección y la estacionalidad (19,20). Al analizar esta relación con los datos recogidos en nuestro estudio, encontramos una asociación significativa entre ambos parámetros. Al igual que ocurría en la serie de casos de Yong y colaboradores, la mayoría de los casos diagnosticados en invierno tenían antecedentes de infección, no ocurriendo lo mismo en los que se diagnosticaban en los meses de primavera o verano (19). De manera similar, en la publicación de Zeller y colaboradores, un 57% de los casos que se produjeron tras una infección tuvieron lugar en el periodo de tiempo comprendido entre los meses de enero a marzo (20).

Antes del diagnóstico, un 22 % de los pacientes recibieron tratamiento con diferentes medicaciones. Llama la atención con respecto a los medicamentos empleados antes del cuadro, que solo a un 1.7% de los pacientes pediátricos se les había administrado un fármaco antiinflamatorio no esteroideo previamente. El porcentaje de pacientes en los que existe antecedente de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, parece bajo

respecto al que cabría esperar, si tenemos en cuenta el porcentaje de cuadros infecciosos que precedían al diagnóstico de PTI en nuestra serie, y la elevada frecuencia de uso de este tipo de fármacos en la población pediátrica ante la sospecha de infección. Sutor y colaboradores reportan en su serie hasta un 8% de niños que recibieron algún fármaco que tenía como efecto adverso la alteración de la hemostasia (132). Sin embargo, tras revisar la literatura, Kuhne y colaboradores en 2011 solo encuentran un 1% de niños que recibieron antiinflamatorios no esteroideos en el momento del debut de su trombocitopenia, cifra muy similar a la que nosotros encontramos (66). Estos resultados sugieren que existen diferencias entre los diferentes centros a la hora de registrar en la historia clínica la información sobre la administración de fármacos que pueden alterar la coagulación al diagnóstico, y por tanto aumentar el riesgo de sangrado en los niños con PTI de reciente diagnóstico.

La PTI en niños es una enfermedad que presenta altas tasas de resolución espontánea en los primeros doce meses tras su diagnóstico. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que las cifras de plaquetas se mantienen por debajo de  $100 \times 10^9/L$  al año, lo que se considera tras el último consenso de 2009 como PTI crónica (1). En nuestro estudio el 32% de los niños presentaron una evolución de la enfermedad a la cronicidad. Diferentes autores publican tasas de cronicidad que oscilan entre el 20-30% (66,128), aunque en la mayoría de los estudios los porcentajes de PTI crónica se sitúan próximos al 25% (50,65,116). Tras revisar la literatura podemos llegar a la conclusión de que el porcentaje de PTI crónica en nuestro trabajo se aproxima a lo que han descrito otros autores, aunque ligeramente elevado. La explicación para esta situación podría encontrarse en que el Hospital Niño Jesús podría actuar como centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de este tipo de pacientes, y por tanto recibiría pacientes ya evolucionados a PTIc. De este modo el global de la serie encontraría un sesgo al tener mayor número de pacientes en fase crónica respecto de aquellos que tras su diagnóstico inicial evolucionan favorablemente en sus centros de referencia, y por tanto no llegan nunca a ser remitidos.

Además, el estudio incluye algunos pacientes diagnosticados con anterioridad al año 2000, que se seguían en el centro en ese periodo. La gran mayoría de los casos diagnosticados con anterioridad al año 2000 se habrían

recuperado en el periodo del estudio y por tanto no se han incluido. Sin embargo, aquellos con PTI crónica seguirían tratamiento en el centro lo que inevitablemente incluye un sesgo. Se prefirió no excluir estos pacientes del análisis para mantener la potencia del estudio de las variables que puedan predecir la evolución a PTI crónica.

## **1.2 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

Como ya se ha mencionado en la introducción, la PTI es un diagnóstico de exclusión por lo que la historia clínica y las exploraciones complementarias son muy importantes en el momento inicial. Sin embargo, no existe una indicación clara de qué exploraciones, o pruebas diagnósticas deben realizarse de manera habitual al diagnóstico. Analizamos en los siguientes párrafos las realizadas de manera global en nuestro centro, comparándolas con lo publicado por otros autores.

El hemograma es la prueba principal en el diagnóstico de PTI, ya que en el hemograma se demuestra la trombocitopenia. Sin embargo, también proporciona otros datos útiles como la cifra de hemoglobina o el recuento de leucocitos o linfocitos, que ayudan a descartar otras patologías y podrían tener valor pronóstico. La hemoglobina media de la serie de casos de Alexander y colaboradores fue de 11,5 ( $\pm 1,46$ ) g/dl similar a la hemoglobina media de la serie publicada por Kalyoncu y Yildiz (134,135). Ambas series presentan cifras de hemoglobina media por debajo de la hallada en nuestro trabajo, sin embargo en las dos publicaciones el número de pacientes, 55 y 51 respectivamente, es bastante escaso (134,135). También hay que considerar que la hemoglobina durante la infancia está influida por la edad, por lo que dependiendo de las edades del conjunto de pacientes incluidos en los diferentes estudios, podemos obtener diferencias en este valor.

Las cifras de leucocitos de las series de Deel y colaboradores, y de Alexander y colaboradores, no difieren de las encontradas en nuestro estudio (134,136). También se han hallado similitudes en los recuentos de linfocitos con estas series, y el trabajo de Ahmed y colaboradores (137).

En nuestro trabajo, el 17% de los estudios de anticuerpos antinucleares realizados, fueron positivos. Los datos de otras series son de nuevo muy variables. Hazzan y colaboradores y Altintas y colaboradores reportan entre un 7% y un 9% de casos con ANA positivos (138,139). No obstante, Zimmerman y Ware comunican en su trabajo, que hasta un 28% de los pacientes en los que se realizaron los ANA, presentaron un resultado positivo. Esta cifra es muy superior, como hemos visto, a lo esperado tras revisar la literatura (140).

Varios estudios realizados en adultos han evaluado la importancia de los ANA positivos en los pacientes con PTI. A lo largo de los años, se ha intentado determinar si los anticuerpos podrían considerarse un indicador de evolución a otras enfermedades autoinmunes como LES, pero los resultados de estos estudios no han sido concluyentes (141,142,143). Zimmerman y Ware en su estudio realizado en población pediátrica señalan que la presencia de anticuerpos *positivos*, el sexo femenino y la edad podían considerarse factores predictivos de evolución a lupus. No obstante, los autores consideran que los ANA positivos, no constituyen por si solos un factor predictivo de LES (140). Esta conclusión, ha sido reafirmada por otros autores posteriormente (139). Sin embargo, Hazzan y colaboradores matizan el valor predictivo de los ANA (138). Revisan retrospectivamente las historias de 222 niños con PTI y reportan que aquellos que se diagnosticaron posteriormente de LES, tenían títulos de ANA significativamente más altos, y que estos niveles elevados podrían constituir un marcador de eventual evolución hacia lupus. Diferentes publicaciones han buscado relación entre la presencia de ANA positivos y la evolución crónica de la PTI (139,140,144). En la serie de Zimmerman, el 53% de los niños presentaron una PTI crónica (140), este porcentaje tan elevado podría justificar el elevado número de pacientes con ANA positivos de su serie. Finalmente, en nuestro trabajo 4 de 235 casos (1,7%) evolucionaron eventualmente hacia LES, siendo tres de los pacientes niñas. También hemos hallado que los dos pacientes con las cifras más elevadas de ANA de nuestra serie, fueron niñas que finalmente se diagnosticaron de lupus. El porcentaje de pacientes que eventualmente fueron diagnosticados de lupus ha sido variable según las series. Mientras que en la publicación de Altintas y colaboradores ninguno de los pacientes pediátricos fue diagnosticado de LES,

Zimmerman y Wats reportan un 3,4% y Hazzan y colaboradores un 3,6% de casos (138,139,140).

Uno de los aspectos que más frecuentemente se analizan en cuanto al diagnóstico de la trombocitopenia inmune es la necesidad o no de la realización del estudio de médula ósea al diagnóstico. Cada vez de manera más clara se aconseja en las distintas guías de manejo de estos pacientes, el reducir el número de estudios de médula ósea a realizar (5,4). Esta recomendación se basa en la escasísima frecuencia de errores diagnósticos encontrados cuando no se hace este estudio (70). Sin embargo, los defensores de la realización de la técnica insisten en lo transcendental de estos errores diagnósticos en los casos en que se realiza tratamiento esteroideo y el cuadro se confunde con un debut de leucemia aguda linfoblástica. Ciertamente esta situación es muy poco frecuente. Se podría decir que casi anecdótica. No hemos analizado las repercusiones de realizar o no aspirado de médula ósea en nuestra serie, y el único dato que podemos aportar, es que el porcentaje de pacientes a los que se realiza aspirado de médula ósea es bastante elevado, si lo comparamos con los publicado por otros autores en población pediátrica, alcanzando cifras comparables a lo realizado en adultos, donde esta práctica es mucho más frecuente (66). De manera global se recomienda realizar aspirado de médula ósea siempre que la presentación de la PTI no sea típica, y no se ha podido extraer de la historia de los pacientes todas las variables necesarias para realizar esta evaluación. Así por ejemplo, no existe una descripción detallada de la exploración física, esencial en esta valoración. También puede verse modificado este porcentaje en virtud del tratamiento inicial indicado en cada centro, ya que se aconseja en distintas guías clínicas la realización de aspirado de médula ósea siempre que se vaya a realizar tratamiento con esteroides. En nuestro centro, el tratamiento con esteroides (solos, o en combinación) ha sido la práctica habitual en hasta un 43% de los casos. En cualquier caso, sin poder analizar las causas, si podemos concluir, como ya hemos indicado, que el porcentaje de pacientes a los que se les realiza aspirado de médula ósea es superior al publicado en otras series (130).



### **1.3 TRATAMIENTOS RECIBIDOS**

Otro de los aspectos que hemos analizado en este trabajo, es cómo ha sido el manejo de los pacientes. La toma de decisiones en los enfermos con PTI, como por ejemplo a quien ingresar, cuando esté indicado iniciar tratamiento, o que tratamiento pautar, resulta complicada ya que no existe una pauta única basada en la evidencia. De manera general, las guías clínicas publicadas se apoyan en recomendaciones de expertos, lo que conlleva un amplio rango de posibles opciones a la hora de decidir. Por este motivo hemos considerado muy interesante comparar estos aspectos, con lo que se ha realizado en otros centros.

En nuestra serie, la mayoría de los niños (87,7%) fueron ingresados en el momento de su diagnóstico y la mediana de los días de ingreso fue de cuatro. Bolton-Maggs y Moon en 1997 reportan un resultado similar al nuestro, con un 83% de pacientes ingresados al diagnóstico, y con una mediana de tres días de estancia hospitalaria (43). Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con los datos del estudio multicéntrico prospectivo del ICIS publicado en 2003, en el que el porcentaje de pacientes ingresados inicialmente es del 70% (21). Los protocolos de referencia usados en el Hospital Niño Jesús para el manejo de los niños con PTI durante el periodo de tiempo en el que hemos recogido los datos, fueron los propuestos por la Sociedad Española de Hematología Pediátrica en 1996 y 2004; y en 2011 el protocolo de PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. En los tres protocolos se recomienda, o sugiere, el ingreso de los pacientes pediátricos con trombocitopenia grave ( $<20 \times 10^9/L$  plaquetas) (73,145). El protocolo de 2011 deja más margen para la decisión del médico, y añade la existencia de factores de riesgo hemorrágico como nuevo elemento a la hora de valorar la hospitalización (15). Hasta casi tres cuartas partes de los pacientes de nuestra serie (74,8%) presentaban trombocitopenia grave, pero el porcentaje de pacientes ingresados al diagnóstico es aún superior. Esto puede deberse a que una parte de los enfermos que fueron hospitalizados lo hicieron para completar el diagnóstico, pero también podemos atribuir esta cifra al hecho de que algunos niños permanecieron ingresados en observación tras el diagnóstico, en parte por la ansiedad que

genera esta enfermedad en los familiares, y la sensación de seguridad que proporciona la hospitalización.

Según el Consenso Internacional publicado en 2010 por Provan y colaboradores, la decisión de tratar o no a los niños con PTI depende de factores como el recuento de plaquetas, el impacto de la trombocitopenia sobre la calidad de vida del niño, y de los factores psicosociales que rodean al paciente (4). Hasta un 31,8% de los niños con trombocitopenia inmune de reciente diagnóstico en el Hospital Niño Jesús, no recibió ningún tratamiento durante la primera semana. Este porcentaje coincide con el que reportan Donato y colaboradores, y es muy similar al 38% de pacientes pediátricos que no reciben ningún fármaco durante el primer mes según los datos del Registro I del ICIS publicados por Imbach y colaboradores (65,128). Sin embargo, cuando revisamos la literatura, esta proporción de tratamientos no es homogénea. Otros grupos de trabajo describen cifras que oscilan entre el 16% reportado por Grainger y colaboradores en Reino Unido (146), y el 90% del grupo Canadiense (147). Estas diferencias traducen, la gran diversidad de criterios en la toma de decisiones sobre qué pacientes con PTI deben tratarse. No obstante, al analizar los datos mostrados en estas publicaciones con el fin de establecer si aumenta el riesgo de sangrado grave, no se objetivan diferencias significativas en la frecuencia de HIC en los pacientes tratados respecto a los no tratados (78,146). Tampoco se demuestran diferencias en los eventos ocurridos durante los primeros seis meses tras el diagnóstico, ni se han hallado mayores tasas de cronicidad en el grupo que no recibe tratamiento (78,148).

La elección del tratamiento más apropiado es otra de las decisiones que debe afrontar el médico responsable de los pacientes con PTI. El objetivo principal del tratamiento es actuar sobre el sangrado ya existente o evitar hemorragias en pacientes con alto riesgo de sangrar. Los esteroides y la IGIV son los fármacos de primera línea en la PTI de reciente diagnóstico. No existen evidencias claras sobre cual es más eficaz, o presenta menos toxicidades. Aunque algunos trabajos apuntan que el uso de IGIV podría comportarse como factor protector de la cronicidad, no está claro si alguno de ellos podría modificar el curso de la enfermedad a largo plazo, por lo que ambos se consideran de primera elección. En nuestros pacientes, las IGIV se

seleccionaron como fármaco inicial en la misma proporción que los esteroides (24,9%), y en un 18% de los casos se combinaron ambos medicamentos. Sin embargo, tras analizar los tratamientos pautados durante el primer mes, comprobamos que aumentaron los niños que recibieron ambos fármacos, esteroides e IGIV (29,3%). Este aumento en la proporción de pacientes que recibieron ambas medicaciones, probablemente se explique porque se consideró que la respuesta al tratamiento inicialmente indicado fue insuficiente. Al revisar la literatura, no encontramos unanimidad a la hora de elegir un tratamiento sobre otro. Bolton Maggs y colaboradores, y Neunert y colaboradores seleccionan ambos fármacos en la misma proporción de casos que describimos nosotros y que se aproxima al 25%. Sin embargo el porcentaje de niños en los que se combinaron ambas opciones terapéuticas fue inferior al descrito en nuestra serie (12 y 14% respectivamente) (43,50). Este porcentaje más bajo probablemente refleja una menor inquietud ante la respuesta en el tiempo a la primera línea de tratamiento. Otros autores como Donato y colaboradores señalan que un 40% de los pacientes fueron tratados con esteroides, frente a un 14% de niños en los que se administró IGIV (128). Por el contrario, Kuhne y colaboradores reportan el doble de pacientes tratados con IGIV respecto a los que reciben esteroides y un 22% que recibieron ambos (21,66).

#### **1.4 RELACIÓN ENTRE SANGRADO Y TRATAMIENTO**

En primer lugar hemos estudiado la asociación entre sangrado y tratamiento y hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre ambos, coherente con lo descrito en la literatura (4,66). Sin embargo, aproximadamente un tercio de los niños que no presentaban sangrado recibieron medicación. Hay que recordar que los protocolos vigentes en el Hospital Niño Jesús durante el periodo de tiempo de este estudio, recomendaban tratar a todos los pacientes con trombocitopenia grave, con el objetivo de elevar la cifra de plaquetas y prevenir las hemorragias graves (15,73). También hemos investigado la relación que existe entre el tipo de sangrado y la indicación de tratamiento, tanto en la primera semana como en el primer mes tras el diagnóstico. Hasta un 39,5% de los niños sin sangrado, o sangrado exclusivamente mucoso durante la primera semana,

no recibieron ningún fármaco. Neunert y colaboradores analizaron las diferentes opciones terapéuticas adoptadas en pacientes pediátricos en los primeros 28 días tras el diagnóstico de PTI en función de su estatus hemorrágico, y lo relacionaron con la probabilidad de presentar sangrado grave posteriormente (52). En ese trabajo el 40% de los enfermos sin sangrado o sangrado leve no recibieron tratamiento en el primer mes, cifra muy similar a la obtenida en nuestro trabajo. Los autores no hallan relación significativa entre la ausencia de tratamiento y la presencia de sangrados graves posteriores durante el periodo de los primeros 28 días, lo cual refuerza las recomendaciones de las diferentes guías de no tratar en ausencia de sangrado (4).

Por otro lado, un 11% de los enfermos de la serie de Neunert con hemorragias moderadas no recibieron tratamiento, frente a un 7% que encontramos nosotros. En cualquier caso, los autores tampoco encuentran que los niños que no recibieron tratamiento a pesar de haber tenido un episodio de sangrado moderado, presentaran mayor incidencia de hemorragias graves posteriores, respecto a los que sí fueron tratados (52).

### **1.5 RECuento DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN**

Aproximadamente un 75% de los niños presentaba en el momento de su diagnóstico menos de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas. Esta cifra es similar a la que describen Neunert y colaboradores tras analizar los datos del Registro II del ICIS en 2013, con un 75% de pacientes con recuentos iniciales de plaquetas por debajo de  $20 \times 10^9/L$ , y al porcentaje de la serie de Kuhne y colaboradores que reportan un 79% de niños con recuentos por debajo de  $20 \times 10^9/L$  (50,66). Hemos hallado un resultado similar en otras publicaciones, pero también hay series que describen porcentajes de trombocitopenia al diagnóstico inferiores a la que encontramos nosotros como la Yildiz y colaboradores, en la que solo la mitad de los pacientes con PTI presentaban menos de  $20 \times 10^9/L$  (131,149). La evolución de los recuentos fue muy favorable, ya que solo un 10% de los niños presentaban recuentos inferiores a  $20 \times 10^9/L$  a los 6 meses. Esta cifra se mantiene estable en los seis meses posteriores. Estos datos no se corresponden con los encontrados en las publicaciones de Neunert y colaboradores, y Kuhne y colaboradores, en las que el porcentaje de casos

con recuentos más bajos continúa mejorando hasta el año del diagnóstico (21,50). La explicación podría encontrarse en que este porcentaje representa en nuestra serie el tanto por ciento de pacientes respecto de los que tienen recuentos hematológicos realizados en esa fecha. Si algunos pacientes han dejado de acudir al centro por mejoría de su enfermedad, no se contabilizan, lo que provoca un sesgo en estos porcentajes. Este sesgo está claramente relacionado con el carácter retrospectivo de la serie, y se ha preferido mantener frente a la posibilidad de evaluar todas las pérdidas de seguimiento en este periodo, como pacientes recuperados, lo que hubiese provocado un resultado más incierto.

Si nos fijamos en las cifras de plaquetas al año del diagnóstico, hasta el 65% de los pacientes analizados tenían recuentos por encima de  $100 \times 10^9/L$  y un 58% por encima de  $150 \times 10^9/L$ . Es importante aclarar en este momento el carácter retrospectivo de la serie, lo que provoca el que en este punto solo consideremos a los pacientes que tenían un recuento de plaquetas realizado en torno al año del diagnóstico. De este modo cuando decimos que hasta un 35% de los pacientes tenían un recuento de plaquetas menor de  $100 \times 10^9/L$ , no podemos asimilarlo a que el porcentaje de PTI crónica en nuestra serie sea del 35% (aunque sea próximo, no es exacto). El motivo de esta pequeña diferencia se encuentra en que los pacientes que no tenían recuento realizado al año, porque habían sido dados de alta del centro al presentar recuentos previos superiores a esa cifra sin tratamiento, se han considerado como recuperados en el cómputo global de pacientes recuperados frente a los diagnosticados de trombocitopenia crónica. La mayoría de los trabajos realizados antes de la publicación de los consensos de Rodeghiero y colaboradores en 2009, y Provan y colaboradores en 2010, analizan los datos sobre la evolución de la trombocitopenia a los 6 meses del diagnóstico y seleccionan como punto de corte cifras de plaquetas superiores a las  $150 \times 10^9/L$  (1,4). Ambas características definían la PTI crónica hasta ese momento ( $150 \times 10^9/L$  plaquetas a los seis meses de seguimiento). Pocos trabajos examinan los datos en función de los nuevos criterios. En la serie de Imbach y colaboradores publicada en 2006, estudian el recuento de plaquetas a los seis, y doce meses, pero seleccionan el porcentaje de pacientes con plaquetas por debajo de  $150 \times 10^9/L$ . Los autores encuentran que solo un 25%

de los niños presentaban cifras de plaquetas por encima de  $150 \times 10^9/L$  al año, porcentaje muy inferior al que hallamos en nuestra serie. Posteriormente en 2013, Deel y colaboradores analizan sus datos en función de los nuevos criterios y reportan un 32% de pacientes con trombocitopenia por debajo de  $100 \times 10^9/L$  a los 12 meses, resultado muy similar al que nosotros obtenemos en este trabajo (136). Kim y colaboradores en una publicación más reciente, describen los resultados de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 219 niños con PTI, los autores reportan un 21% de pacientes con plaquetas a los 12 meses por debajo de  $100 \times 10^9/L$  (150).

### **1.6 HEMORRAGIAS EN EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO**

La mitad de nuestros pacientes presentó un solo episodio hemorrágico durante su enfermedad y un tercio de ellos dos. Sin embargo, hasta un 5% de los niños de nuestra serie no presentó ninguna hemorragia durante el primer año de su enfermedad, dato que está descrito por otros autores como Kuhne y colaboradores que reportan hasta un 8% de pacientes que no presentaron sangrado en su serie (66). En la mayoría de las publicaciones, el sangrado cutáneo fue la manifestación hemorrágica más frecuente (50). Este es el tipo de hemorragia más frecuente también en nuestra serie, como ya hemos visto.

### **1.7 HEMORRAGIAS GRAVES EN EL PERIODO DE SEGUIMIENTO**

En los últimos años se ha podido comprobar que aunque gran número de niños con PTI presentan recuentos de plaquetas al diagnóstico, por debajo de  $20 \times 10^9/L$ , los episodios de sangrado grave en estos pacientes son poco frecuentes. Aunque la complicación más temida en los pacientes con PTI es la HIC, existen otros sangrados como las epistaxis, el sangrado digestivo o genitourinario, que también pueden ser graves ya que pueden llegar a deteriorar la situación clínica del paciente provocando la necesidad de medidas terapéuticas adicionales como las transfusiones de hemoderivados, o que incluso pueden poner en peligro la vida del niño. En nuestro trabajo, hasta un 7,6% de los enfermos tuvieron una hemorragia grave. Los episodios de hemorragia grave más frecuentes fueron las epistaxis, no obstante, hay

que tener en cuenta que la mayoría de los sangrados nasales que presentaron los niños de la serie, fueron leves y no precisaron tratamientos adicionales. Nuestro porcentaje de hemorragias graves ha sido superior al reportado por otros autores que describen frecuencias cercanas al 3% (52,132). Probablemente esto sea así porque el Hospital Niño Jesús está dotado de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de referencia y por ello otros centros con menor infraestructura derivan sus pacientes a esta unidad. De este modo dos de los episodios más graves se recogieron al diagnóstico. Una hemorragia intracraneal (HIC), y el hemotórax. Dos de nuestros pacientes tuvieron una HIC. Uno de ellos tras un traumatismo craneoencefálico seis meses después del diagnóstico, y el otro niño en el momento del diagnóstico como ya se ha comentado, con recuentos inferiores a  $10 \times 10^9/L$  plaquetas. Ambos casos se resolvieron sin secuelas. Algunos trabajos, han descrito frecuencias de sangrado intracraneal de hasta un 3% de los niños (151,152). Sin embargo, la mayoría de las publicaciones sitúan esta frecuencia por debajo del 1 % en pacientes pediátricos (52,53,58,153). La frecuencia de HIC en nuestra serie fue del 0,85%, cifra que se encuentran dentro del límite superior de este porcentaje. Como ya hemos mencionado ninguno de los dos pacientes con HIC de nuestro estudio, falleció o presentó secuelas. Sin embargo, la mayoría de trabajos que estudian la evolución de las HIC en la PTI, sí describen estas complicaciones. Pasila y colaboradores publican una recopilación de 40 niños con PTI y HIC en los que la mortalidad fue de un 25%, y el 33% presentaron secuelas (58). Otros trabajos reportan un 12% de mortalidad y un 37% de secuelas, porcentaje próximo al descrito por Psaila y colaboradores (55). Casi la mitad de los episodios de HIC en la serie de Pasila y colaboradores, se produjeron en la primera semana de evolución, lo cual coincide con los datos de nuestra serie. En esa misma serie en un 33% de los casos existía el antecedente de traumatismo craneoencefálico (58).

## **2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE TROMBOCITOPENIA CRÓNICA**

El segundo objetivo planteado al comienzo de la tesis ha sido identificar factores que permitan predecir la evolución clínica de la PTI.

Anticipar la evolución que tendrá un niño con PTI en el momento de su diagnóstico, sería importante ya que la enfermedad crónica tiene gran repercusión sobre la calidad de vida del paciente. Conocer las variables que nos ayudasen a definir mejor el pronóstico, nos permitiría proporcionar una mejor información a las familias. Por este motivo, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de encontrar características al diagnóstico, que permitan predecir que enfermos evolucionarán hacia la cronicidad.

El grupo de trabajo de la NOPHO, desarrolló en 2007, una escala que serviría para predecir qué trombocitopenias inmunes primarias tendrían una evolución prolongada (más de tres meses de duración) (115). La escala se crea tras analizar los datos de una cohorte de 233 pacientes. Una vez estudiadas las distintas variables, los autores finalmente incluyen en la escala parámetros principalmente clínicos como la edad y la duración de los síntomas antes del diagnóstico, el género, la existencia previa de un cuadro infeccioso, el recuento inicial de plaquetas y la presencia de púrpura mucocutánea húmeda (término que como ya vimos hace referencia de manera global a hemorragias en mucosas, y que actualmente debe ser evitado) (115). Posteriormente, Donato y colaboradores validaron esta escala en una cohorte de niños con PTI diagnosticados en Argentina (128). Revel-Vilk y colaboradores también han reportado factores predictivos en otro estudio retrospectivo (127). Los autores encontraron que la edad y la duración de los síntomas previos al diagnóstico eran los factores con mayor influencia sobre la evolución de la enfermedad. En los últimos años Yacobovich y colaboradores han revisado de nuevo, factores clínicos además de terapéuticos y genéticos que pueden asociarse a una rápida recuperación del paciente (117). Sin embargo, el estudio más exhaustivo ha sido publicado recientemente por Heitink-Pollé y colaboradores (118). Los autores realizan una extensa búsqueda bibliográfica y una revisión sistemática de 54 publicaciones. El metanálisis realizado confirma algunos de los factores señalados por los estudios previos, e identifica nuevos parámetros que



podrían relacionarse con la de evolución a enfermedad crónica. En los siguientes párrafos revisaremos los resultados de estos estudios y los compararemos con lo encontrado en nuestro trabajo.

Entre los factores clínicos/demográficos, la **edad** constituye uno de los factores que más claramente se ha relacionado con la evolución de la enfermedad, habiendo sido demostrado en múltiples estudios (21,118,127,136). En nuestro análisis se han hallado resultados similares a los descritos por otros autores. El ICIS reportó una incidencia de PTI crónica en el 47% de los pacientes mayores de 10 años y en un 28% de los niños con edades entre el año y los 9 años (21). En la publicación de Heitink-Pollé los autores encuentran un incremento del riesgo de enfermedad crónica significativo en niños a partir de los 8 años, basándose en el análisis de 4 estudios y en mayores de 11 años tras analizar otros 13 estudios (20,118,133,136,154). En nuestro trabajo, los niños mayores de 8 y 9 años tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad crónica. Sin embargo no hallamos diferencias significativas al estratificar los pacientes a partir de 12 años. Probablemente este corte de edad no alcance significación estadística debido a que nuestra serie incluya pocos niños mayores de 12 años. En nuestro análisis, esta relación con la cronicidad es más estrecha en los pacientes menores de 5 años, lo que concuerda con los datos publicados en el trabajo de ElAlfy y colaboradores (131). Podemos concluir por tanto, al igual que la mayoría de los autores, que los pacientes más mayores tienen más probabilidades de desarrollar una PTI crónica.

No hemos hallado relación entre el *género* y la evolución de la PTI. Este resultado no coincide con los datos del metanálisis de Heitink-Pollé y colaboradores en los que se asoció el género femenino con mayor probabilidad de cronicidad. Otros autores sin embargo, muestran resultados similares a los hallados en nuestro análisis, sin poder relacionar el género femenino con la evolución a PTI crónica (21,133,136). Por lo tanto parece que la relación entre el género del paciente y la evolución a PTI crónica no está suficientemente demostrada en el momento actual. Esta relación ha sido también analizada por el grupo NOPHO en su intento de crear una escala predictiva (115). Tras el análisis inicial de las características de los pacientes de su serie, reconocieron la influencia del género masculino sobre la evolución

de la trombocitopenia, siendo los varones los pacientes con mejor evolución. Sin embargo, consideran el género como un factor con mucho menor peso en la escala, que la edad o la instauración brusca de la enfermedad (115). Los autores validaron esta escala en una cohorte propia de 144 niños (115). Posteriormente Donato y colaboradores confirman el valor predictivo de la escala del grupo NOPHO discretamente modificada en una serie de 1013 pacientes (128). En este estudio de validación los autores, aunque incluyeron pequeñas modificaciones, mantuvieron el género masculino como un elemento de evolución favorable, en los pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune.

El comienzo brusco de la trombocitopenia también se ha asociado en diferentes trabajos con una evolución favorable de la enfermedad (20,131,133). Nuestros resultados coinciden con los descritos en diferentes publicaciones. Robb y colaboradores en 1990 reportan una relación significativa entre el comienzo insidioso y cronicidad. Posteriormente en el trabajo de Zeller y colaboradores la instauración progresiva de la enfermedad fue el factor que se asoció más estrechamente con la evolución a PTI crónica (20).

Diferentes publicaciones han asociado el antecedente de infección en las cuatro semanas previas al diagnóstico de PTI, con un mejor pronóstico de la trombocitopenia (154,155,156). En nuestro trabajo, los pacientes que presentaron clínica compatible con una infección previamente al diagnóstico de PTI evolucionaron más favorablemente respecto a los que no la presentaron. Esta relación no solo la hemos observado con el riesgo de evolucionar a PTI crónica, sino también con la probabilidad de alcanzar recuentos de plaquetas por encima de  $100 \times 10^9/L$  en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los niños de nuestro estudio que tienen antecedentes de haber presentado un cuadro infeccioso antes de ser diagnosticados, presentan 1,38 veces más probabilidad de alcanzar recuentos de plaquetas de más de  $100 \times 10^9/L$  en el futuro. Ahmed y colaboradores realizan un seguimiento de 72 pacientes con el fin de determinar los factores que podrían considerarse predictivos de PTI crónica. En el análisis multivariante que realizan los autores, el antecedente de infección viral junto con el volumen plaquetar medio al diagnóstico, constituyen los dos factores

independientes que se correlacionaron con un mejor pronóstico de la trombocitopenia (157). En la serie de ElAlfy y colaboradores, los pacientes con evolución aguda tenían antecedentes de infección previa a su diagnóstico con mayor frecuencia que los que evolucionaban a PTI crónica (131).

En nuestro análisis, la **cifra de plaquetas** también presenta una relación estadísticamente significativa con la evolución de la PTI en los niños. Los pacientes con recuentos inferiores o iguales a  $20 \times 10^9/L$  en el momento del diagnóstico presentaron más probabilidad de recuperarse antes del año de evolución. Estos resultados son similares a los descritos en otras series (154,156). Aunque nosotros hemos seleccionado como punto de corte para realizar este estudio la cifra de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas, otros autores han estudiado esta relación con cifras inferiores o iguales a  $10 \times 10^9/L$ . Tanto en un caso como en otro, existen suficientes publicaciones que respaldan la relación de este factor pronóstico, independientemente del punto de corte seleccionado, con la resolución precoz de la PTI (20,136,154,157).

Si analizamos otros *parámetros de laboratorio*, en nuestro trabajo hallamos que **los recuentos de leucocitos** por debajo de  $6,250 \times 10^9/\mu l$  se relacionaron significativamente con la probabilidad de desarrollar PTI crónica. Hemos seleccionado este punto de corte con el fin de poder comparar nuestros resultados con los publicados por Ahmed y colaboradores en 2010, y posteriormente por Deel y colaboradores (136,137). En ambos trabajos se selecciona esta cifra de leucocitos como punto de corte. Ahmed y colaboradores en 2010 al igual que nosotros sugieren una relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros (137). Posteriormente Deel y colaboradores tras analizar la correlación entre el recuento de leucocitos y la edad, encuentran una relación significativa entre ambos, sin embargo matizan este hallazgo e indican que los recuentos de leucocitos no constituyen un factor predictivo independiente (136). Los pacientes de mayor edad presentaban recuentos de leucocitos más bajos, y mayor evolución hacia la cronificación, mientras los niños más pequeños, presentaban recuentos superiores y menos probabilidad de evolución tórpida (136). Este mismo razonamiento sería aplicable a nuestra serie ya que tras realizar el análisis multivariante de los factores predictivos positivos de nuestra serie, la edad fue una de las dos únicas variables que continuó siendo significativa.

Del mismo modo Ahmed y colaboradores también han hallado el recuento absoluto de linfocitos por debajo  $3,05 \times 10^9/\mu\text{l}$  significativo cuando se relaciona con la evolución de la trombocitopenia (137). Nosotros también hemos estudiado esta relación, y no ha resultado significativa en nuestra serie. Es importante señalar que este hallazgo, solo se ha descrito en la publicación de Ahmed antes referenciada (137).

No hemos encontrado relación con otros parámetros como el recuento de megacariocitos en médula ósea, el volumen plaquetar medio, o la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). Pocos autores han realizado trabajos que incluyan el *recuento de megacariocitos* como factor de predicción positivo (118). Nuestro resultado coincide con el trabajo publicado por Alexander y colaboradores en 1976 (134). Dos estudios analizan el *volumen plaquetar medio* (VPM) en el momento del diagnóstico (157,158). Yildirmark y colaboradores hallan una relación estadísticamente significativa entre el VPM superior a 9.2 y la PTI crónica (158). Ahmed y colaboradores confirman en un análisis multivariante la relación entre el VPM inferior a 8 en el momento del diagnóstico y la evolución favorable.

En lo referente a los ANA nosotros no encontremos relación con la cronicidad, Heitink-Pollé en su metaanálisis revisa tres artículos en los que se estudia la positividad de los ANA y encuentra relación con la evolución a largo plazo (118,139,140,144). Sin embargo, de los tres artículos revisados por los autores solo la publicación de Atlintas y colaboradores encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los ANA positivos y la PTI crónica (139). En las otras dos publicaciones, los resultados que reportan los autores coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo.

Al analizar los datos referidos al **ingreso** o no del paciente en el momento de su diagnóstico, también se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa entre la cronicidad y la ausencia de ingreso en un primer momento. La significación de esta variable de manera independiente es muy cuestionable, ya que el análisis multivariante, indica que la edad y el recuento plaquetario fueron las únicas variables relacionadas con la cronicidad. La explicación más sencilla a la relación entre la evolución a la cronicidad y el ingreso al diagnóstico podría encontrarse en que de manera general, los pacientes con cifras de plaquetas más bajas, ingresaban

con más frecuencia en nuestro centro para observación y/o tratamiento. De este modo sería realmente el recuento de plaquetas más bajo, lo que justificaría la asociación.

También se ha sugerido que el tratamiento inicial suministrado al paciente tras el diagnóstico podría influir en el pronóstico de la enfermedad. Yildiz y colaboradores en un trabajo similar al nuestro (retrospectivo, en un solo centro), señalaron que los pacientes no tratados inicialmente, tenían mayor probabilidad de recurrencia (149). En este estudio hemos comparado la evolución clínica de los pacientes que no recibieron **tratamiento** durante el primer mes con los que sí lo recibieron, y podemos concluir que los pacientes sin tratamiento inicial presentaron mayor probabilidad de evolución a la cronicidad. Otros trabajos no encuentran esta relación (136,144,155). Al igual que en el apartado anterior, probablemente nuestro resultado podría estar influido por el hecho de que los niños con recuentos más bajos de plaquetas presentan mayor riesgo de sangrado, y por tanto mayores tasas de tratamiento que los pacientes con cifras más altas de plaquetas. Nuevamente sería el estudio multivariante el que permitiría realizar esta observación.

Por otro lado, al analizar el tipo de tratamiento recibido, IGIV o esteroides, en el momento del diagnóstico, los resultados varían. En el metaanálisis publicado por Heitink-Pollé y colaboradores, no encontraron diferencias significativas en el pronóstico cuando los pacientes recibieron distintas dosis de esteroides (118). Los autores revisan estudios en los que se administran tanto dosis altas como estándar de estos fármacos, sin hallar en ninguno de los casos relación con el desarrollo de la enfermedad (136,144,154,155,156,159). Sin embargo, cuando se analiza el tratamiento con IGIV, resulta interesante el efecto que los autores objetivan, ya que parece que la prescripción de IGIV podría tener un efecto protector frente al desarrollo de PTI crónica. Este hallazgo podría tener implicaciones importantes sobre el manejo de la PTI de reciente diagnóstico. Los autores justifican esta posibilidad basándose en que el tratamiento con IGIV podría tener efectos beneficiosos sobre la disregulación de la inmunidad. Varios estudios han mostrado alteraciones en el número y/o en la función de los linfocitos Treg en niños con PTI, aunque los mecanismos no están claros, y

ya hemos visto que el tratamiento con IGIV puede producir un incremento del número, y de la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg). De este modo el tratamiento con IGIV puede restablecer el equilibrio inmunológico en estos pacientes y por lo tanto modificar el curso de la enfermedad. Nuestros resultados no coinciden en este punto con los datos del metaanálisis de Heitink-Pollé y colaboradores. En ese mismo metaanálisis existen varias series con resultados similares a los nuestros, no encontrando relación entre el tratamiento inicial con inmunoglobulinas y mayores tasas de resolución de la enfermedad. Como ya hemos comentado, este hallazgo podría resultar muy significativo en la valoración inicial del tratamiento de estos pacientes, por lo que debe ser manejado con cautela y como indican los autores del metaanálisis son necesarios estudios prospectivos para confirmar su validez (118).

### **3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (RECuento PLAQUETARIO MAYOR DE 100X10<sup>9</sup>/L EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO)**

También hemos evaluado la probabilidad de que los pacientes alcancen cifras de plaquetas por encima de 100x10<sup>9</sup>/L. En los pacientes de este trabajo la probabilidad de recuperación espontánea fue del 70% y el 80% a los dos y cuatro años del diagnóstico respectivamente. Kim y colaboradores estudian la tasa de remisión, entendida como la probabilidad de alcanzar recuentos de plaquetas por encima de 100x10<sup>9</sup>/L en los pacientes con PTI crónica, a los dos y cinco años de su debut, y concluyen que hasta un 76% de los niños con PTI crónica logran recuperarse con el tiempo (150). Otros autores también han publicado resultados similares (65,160). Cuando Kim y colaboradores analizan las variables asociadas a la recuperación, objetivan que la edad tiene influencia significativa sobre la evolución y los niños menores de 5 años tiene mayor probabilidad de recuperación (150). Nosotros también encontramos en nuestro análisis una relación similar, pero en nuestro estudio también resulta muy significativa la relación con la presencia de un cuadro clínico infeccioso antes del diagnóstico de PTI de reciente diagnóstico.

Estos resultados tienen gran importancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La alta probabilidad de recuperación de los niños con PTI crónica a lo largo de los años, nos obliga a ser cautos a la hora de plantear tratamientos agresivos. Sin embargo, consideramos necesario realizar estudios multicéntricos prospectivos que confirmen estos datos

#### **4. DIFERENCIAS DE MANEJO DE LOS PACIENTES TRAS LA PUBLICACIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE 2011**

En los últimos seis años la publicación de las nuevas guías nacionales e internacionales y el conocimiento más exhaustivo de la enfermedad y de la baja frecuencia de complicaciones graves, podría hacernos pensar que se producirían cambios en el manejo inicial de los pacientes. Por ejemplo, se podría traducir entre otras cosas en una disminución de las hospitalizaciones. Nosotros sin embargo, no hallamos una reducción significativa en la proporción de niños que ingresa en el momento de ser diagnosticados antes y después del año 2011. Lo que si hemos podido observar es que los días de ingreso se han reducido significativamente. En el periodo de tiempo inicial hasta 2011 la mediana de días de ingreso fue de 5 frente a los 3 en la segunda etapa del estudio. Comparar estos datos con otras series no ha sido posible ya que no hemos encontrado análisis de este tipo en la literatura.

Otros de los aspectos que podría haberse modificado tras la creación de los nuevos protocolos, es la decisión de tratar o no a los niños recién diagnosticados de PTI. Nicola Cooper describe las diferencias en el manejo de los pacientes pediátricos con PTI, que encuentra entre los distintos países (78). Cooper considera que la gran variabilidad de datos reportados por los distintos grupos sobre el tratamiento de la PTI, en parte podría haber estado influenciada por el paso del tiempo, con la presunción de que en los últimos años las tasas de tratamiento hayan descendido (78). Este supuesto parece no justificarse ya que por ejemplo Bolton-Maggs, y Moon en 1997 reportan un 40% de pacientes que no recibieron tratamiento, al menos inicialmente, en una serie de casos en la que un 23% de los niños presentaban recuentos de plaquetas inferiores a  $20 \times 10^9/L$ . Sin embargo, en publicaciones más recientes, como la de Kunhe y colaboradores en 2011, y la de Yildiz y

colaboradores en 2015, el porcentaje de pacientes sin tratamiento solo fue cercano al 20%. Nosotros también hemos analizado las tasas de tratamiento entre los diferentes periodos de tiempo de nuestra serie. En el periodo previo a 2011 solo el 29,9% de los pacientes no recibieron tratamiento, y aunque en el periodo más reciente este porcentaje ha aumentado hasta un 36,2%, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Por lo que la premisa de Cooper no se cumple en nuestro propio estudio, en parte probablemente porque la proporción de niños no tratados inicialmente es elevada.

Tampoco hemos podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tratamientos empleados en cada serie histórica, si bien hemos observado algunas diferencias en los tratamientos empleados. En ambos periodos de tiempo los pacientes que se mantienen sin tratamiento durante el primer mes descienden ligeramente. Pero, mientras que en el primer periodo se observa un descenso del porcentaje de casos sin tratamiento en el primer mes, fundamentalmente a costa de un aumento del porcentaje de pacientes que se trata con la combinación de esteroides e inmunoglobulinas. En el segundo periodo el descenso del porcentaje de niños sin tratamiento, se compensa con un aumento del porcentaje de pacientes que pasan a ser tratados con esteroides, y otro aumento del porcentaje de casos que reciben la combinación. De alguna forma, este cambio refleja una mayor intensidad del tratamiento, con un porcentaje mayor de niños recibiendo la combinación de ambos medicamentos, en la serie más antigua (33,5% frente al 19,1%).

Lo que si se ha podido demostrar es la reducción de la dosis de esteroides que los enfermos han recibido en el primer mes, y en el primer año tras el diagnóstico, de acuerdo a los dos diferentes periodos de seguimiento. Los protocolos de la Asociación Española de 1996 y 2004 aconsejaban el tratamiento de la PTI con una pauta descendente de esteroides durante 28 días. A partir de 2010, y de acuerdo al conocimiento general de las diferentes toxicidades de este tratamiento y la similitud en la eficacia, la posología de los esteroides se modifica y se reduce a 7 días lo que explicaría esta diferencia.

Finalmente en el Hospital Niño Jesús también se ha producido una disminución significativa de los pacientes esplenectomizados en los últimos



años. Como hemos comentado en la introducción, las recomendaciones sobre la indicación de realizar tratamiento quirúrgico en las PTI, han ido cambiando en los últimos años. Una de las más recientes corresponde a la ASH que sugiere retrasar la intervención al menos 12 meses, a no ser que el niño presente hemorragias graves, o una enfermedad moderada con importante alteración de su calidad de vida (5). Por otro lado, Provan y colaboradores en el consenso internacional publicado en 2010 sugieren que la esplenectomía rara vez es necesaria (4). Los protocolos españoles también han reflejado un cambio en este sentido. En los consensos de 1997 y 2004 los pacientes con menos de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas durante más de 6 meses, o aquellos con menos de  $50 \times 10^9/L$  a los 12 meses eran candidatos a cirugía, mientras que en la guía de 2010 se restringe la indicación a pacientes con trombocitopenia de más de dos años de evolución con interferencia de su vida normal, independientemente de la cifra de plaquetas. Esta es la causa principal de la evolución de nuestros datos en los que a la esplenectomía respecta. Además, con la aparición de nuevos *análogos (agonistas) de los receptores de la trombopoyetina*, existen nuevas opciones que han aumentado las posibilidades de tratamiento de la PTI crónica, lo que sin ninguna duda habrá influenciado el número de cirugías realizadas en los últimos años en el hospital. No se ha abordado en esta tesis el uso de este tipo de medicación, y las consecuencias derivadas de este uso, ya que se ha realizado casi siempre en el seno de ensayos clínicos. Por lo tanto, todos los datos en referencia a este uso, se encontraban retenidos hasta la publicación final de los resultados de los ensayos. Solo recientemente se ha publicado el primero de ellos, encontrándose aún abierto y en fase de seguimiento otro de ellos.

## **5. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES, EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS DE DESARROLLAR OTRAS ENFERMEDADES**

El último de los objetivos de este estudio es estudiar la evolución de los pacientes. Como ya hemos visto en el análisis de los datos epidemiológicos de la serie, el porcentaje de pacientes con PTI crónica fue ligeramente superior al que muestran otros trabajos.

El tratamiento quirúrgico de la PTI crónica es una opción terapéutica eficaz tanto en adultos como en niños (76). Sin embargo, debido a la poca frecuencia en la que se realiza este procedimiento, los datos sobre las tasas de respuesta y las complicaciones en población pediátrica, son limitados. Alexander y colaboradores reportan hasta un 16% de esplenectomías en su serie, porcentaje superior a lo descrito en otras publicaciones más recientes como la de Donato y colaboradores en 2009 con un 5,5 % de cirugías, o la de Neunert y colaboradores en 2013 en la que menos de un 1% de los niños fueron esplenectomizados (50,128,134). Tras revisar las historias clínicas de los niños incluidos en nuestra serie, hallamos un total de 16 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, lo que supone casi un 7% de los niños. La tasa de remisión en pacientes pediátricos con PTI tras una esplenectomía, se aproxima al 70% (3,76,161). Nosotros reportamos un porcentaje de remisiones tras esplenectomía de un 62%. Kuhne y colaboradores examinan los datos obtenidos del Registro de Esplenectomía del ICIS. Este Registro de Esplenectomía fue creado en 1997 con el fin de recoger información sobre los niños candidatos a este tratamiento, valorar la respuesta a largo plazo, y conocer las complicaciones asociadas a la esplenectomía. Los autores basándose en esta información, reportan en 2007 una tasa de respuestas del 66% muy similar a la nuestra (76).

Cuando evaluamos la evolución a largo plazo es necesario tener en cuenta que con el tiempo pueden aparecer otras patologías que justifiquen la trombocitopenia de base inmune. El 2,5% de los niños fueron diagnosticados de otros procesos. Es conocido que la trombocitopenia puede constituir la manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico en un 5% de los pacientes (162), y que un 1-5% de los adultos diagnosticados de PTI desarrollarán un LES (162). En nuestra serie, 4/235 (1,7%) de los niños

evolucionaron a LES. Existen varios estudios en adultos que han intentado identificar qué pacientes con PTI desarrollarán LES; no obstante, las publicaciones sobre este tema en pediatría todavía son escasas (140,138). En la publicación de Hazzan y colaboradores, los autores reportan que un 3,6% de los pacientes se diagnosticaron de LES y concluyen que los pacientes que finalmente desarrollaron LES era más probable que tuvieran una PTI crónica. El porcentaje de pacientes que se diagnosticaron de LES es superior al descrito en nuestra serie, probablemente porque la proporción de niños con PTI crónica (48%) de su trabajo es superior al nuestro. Así que, si seleccionamos exclusivamente los pacientes con PTI crónica, en este estudio, el 7% de los pacientes crónicos se diagnosticaron de LES, cifra cercana a la descrita por Hazzan y colaboradores (6,3%) (138).

Por otro lado, la patología autoinmune que con mayor frecuencia se asocia a las inmunodeficiencias primarias es la trombocitopenia inmune. Se produce en aproximadamente un 7,6% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (ICV), y en el 0,5% de los enfermos con déficit selectivo de Ig A (163). En la mayoría de los casos la PTI precede al diagnóstico de ICV o se realizan de forma simultánea (69,164). No hemos hallado ningún trabajo que describa la frecuencia de inmunodeficiencias en niños diagnosticados de PTI. En nuestra serie, 2 niños con ICV y uno con déficit selectivo de Ig A fueron diagnosticados de dichas patologías tras el debut de la enfermedad autoinmune. Por ello, debe considerarse la determinación de las inmunoglobulinas en el momento inicial del diagnóstico de los pacientes con PTI, y deben medirse siempre en los niños con PTI persistente o crónica

## **CONCLUSIONES**



1. La serie de nuestro trabajo no difiere significativamente del resto de series pediátricas publicadas. La mayoría de los pacientes tienen menos de 9 años, presenta solo un episodio hemorrágico generalmente leve, y mayoritariamente reciben tratamiento. En primera línea el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con esteroides fue igual que el que se trató con inmunoglobulinas (24,7%). Se describen hemorragias graves en un 7,6% de los pacientes, siendo menor de un 1% los casos de hemorragia intracraneal.
2. Se relacionan con la evolución a trombocitopenia inmune crónica la edad, el recuento inferior de leucocitos y de plaquetas, el inicio insidioso del cuadro, la existencia de antecedente clínico infeccioso, el no ingresar al diagnóstico, y el no haber recibido tratamiento. De todas estas variables, solo el recuento de plaquetas menor de  $20 \times 10^9/L$  al diagnóstico, y la edad menor de 5 años se confirman como variables independientes.
3. La edad menor de 5 años, y la existencia de clínica infecciosa antes del diagnóstico son las únicas variables independientes relacionadas con la curación de la enfermedad.
4. Existen diferencias en las dosis de esteroides recibidas como tratamiento de primera línea entre las dos series históricas siendo más bajas las dosis en el periodo más reciente. Los pacientes de este último grupo tuvieron menos días de ingreso. Estas diferencias no influyen ni en las complicaciones asociadas a la enfermedad que ocurren en el primer año, ni en la probabilidad de evolución a PTI crónica.
5. El 4,25% de los pacientes de la serie se diagnosticó posteriormente de cuadros que asocian trombocitopenia, y por tanto el cuadro de trombocitopenia inmune resultó secundario. Supone el 7,8% de los casos diagnosticados de PTI crónica.



## **BIBLIOGRAFÍA**





1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working Group. *Blood*. 2009; 113: p. 2386-93.
2. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica*. 2008; 93: p. 98-103.
3. George J, Woolf S, Raskob G, Wasser J, Aledort L, Ballem P, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88: p. 3-40.
4. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: p. 168-86.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJ, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: p. 4190-207.
6. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland A, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med*. 2006; 3: p. e24.
7. Bain B. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol*. 1996; 49: p. 664-6.
8. Burrows R, Kelton J. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988; 319: p. 142-5.
9. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: p. 1883-4.
10. Liebman H, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: p. 557-73.
11. Aster R, Bougie D. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007; 357: p. 580-7.
12. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: p. 1725.
13. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International

Collaborating Clinics classification criteria for systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 648: p. 2677-8.

14. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: p. 295-306.
15. Monteagudo E, Fernandez-Delgado R, Sastre A, Toll T, Díaz de Heredia C, Molina J. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia immune primaria (PTI-2010). *An Esp Pediatr.* 2011; 74: p. 414e1-414e8.
16. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol.* 2013; 50(SUPPL 1): p. S50-4.
17. Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009; 145: p. 235-44.
18. Terrell D, Beebe L, Vesely S, Neas B, Segal J, George J. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010; 85: p. 174-80.
19. Yong M, Schoonen W, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010; 149: p. 855-64.
20. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson O, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr.* 2005; 94: p. 178-84.
21. Kühne T, Buchanan G, Zimmerman S, Michaels L, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr.* 2003; 143: p. 605-8.
22. Black C, Kaye J, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: p. 107-11.
23. Cooper N, Bussell J. Pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133: p. 364-74.
24. Stasi R, Evangelista M, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in

- pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99: p. 4-13.
25. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2002; 119: p. 894-900.
26. Harrington W, Minnich V, Hollingsworth J, Moore C. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 381: p. 1-10.
27. Van Leeuwen E, van der Ven J, Engelfriet C, von dem Borne A. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood.* 1982; 59: p. 23-6.
28. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura. *Wien Klin Wochenschr.* 1916; 29: p. 1451-4.
29. Cines D, Blanchette V. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; 346: p. 995-1008.
30. Yenicesu I, Yetgin S, Ozyürek E, Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19: p. 433-7.
31. Heegaard E, Rosthøj S, Petersen B, Nielsen S, Karup Pedersen F, Hornsleth A. Role of parvovirus B19 infection in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1999; 88: p. 614-7.
32. Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, et al. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2013; 18: p. 295-9.
33. DiMaggio D, Anderson A, Bussel J. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol.* 2009; 146: p. 104-12.
34. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004; 124: p. 91-6.
35. Zhang W, Nardi M, Borkowsky W, Li Z, Karpatskin S. Role of molecular mimicry on hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2009; 113: p. 4086-93.

36. McKenzie C, Guo L, Freedman J, Seple J. Cellular Immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *British J of Hematol.* 2013; 163: p. 10-23.
37. Jernas M, Hou Y, Stromberg Céline F, Shao L, Wang Q, Ju X, et al. Altered cytokine levels in pediatric ITP. *Platelets.* 2015; 26: p. 589-92.
38. Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlahi V, Kyrtsonis M, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood.* 2002; 100: p. 1774-9.
39. Zhang L, Li J, Liu X, Ma D, Hu N, Li Y, et al. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol.* 2011; 31: p. 606-14.
40. Lo Y, Torii K, Saito C, Furuhashi T, Maeda A, Morita A. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2010; 58: p. 225-7.
41. Crosby W. Wet purpura, dry purpura. *JAMA.* 1975; 232: p. 744-5.
42. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Ruggeri M, Blanchette V, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013; 121: p. 2596-606.
43. Bolton-Maggs P, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet.* 1997; 350: p. 620-3.
44. Buchanan G, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002; 141: p. 683-8.
45. Page L, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins J, Elish A, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol.* 2007; 138: p. 245-8.
46. Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47: p. 207-14.
47. Koreth R, Weinert C, Weisdorf D, Key N. Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion.* 2004; 44: p. 605-17.
48. Bussell J, Kuter D, Pullarkat V, Lyons R, Guo M, Nichol J. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009; 113: p. 2161-71.

49. Kuter D, Bussel J, Lyons R, Pullarkat V, Gernsheimer T, Senecal F, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: p. 395-403.
50. Neunert C, Buchanan G, Imbach P, Bolton-Maggs P, Bennett C, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013; 121: p. 4457-62.
51. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(Suppl 1): p. S47-1.
52. Neunert C, Buchanan G, Imbach O, Bolton-Maggs P, Bennett C, Neufeld E, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008; 112: p. 4003-8.
53. Butros L, Bussel J. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Oncol*. 2003; 25: p. 660-4.
54. Psaila B, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21: p. 743-59.
55. Iyori H, Bessho F, OoKawa H, Konishi S, Shirahata A, Miyazaki S, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2000; 79: p. 691-5.
56. Lilleyman J. Intracranial haemorrhage in immune thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*. 1994; 71: p. 251-3.
57. Imbach P, Kuhne T, Zimerman S. New developments in immune thrombocytopenic purpura (ITP): cooperative, prospective, studies by the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(Suppl 1): p. S74-6.
58. Psaila B, Petrovic A, Lemke K, Menell J, Schonholz M, Bussel J. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood*. 2009; 114: p. 4777-82.
59. Tarantino M, Young G, Bertolone S, Kalinyak K, Shafer F, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immunoglobulin at 75mg/kg is as effective as intravenous immunoglobulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006; 148: p. 489-94.

60. Medeiros D, Buchanan G. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *Pediatr*. 1998; 133: p. 334-9.
61. Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 27: p. 65-7.
62. Hill Q, Newland A. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 170: p. 141-9.
63. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò M, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995; 98: p. 436-42.
64. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle P, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006; 91: p. 1041-5.
65. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: p. 351-6.
66. Kühne T, Berchtold W, Michaels L, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: p. 1831-7.
67. Gudbrandsdottir S, Birgens H, Frederiksen H, Jensen B, Jensen M, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121: p. 1976-81.
68. Bryant N, Wats R. Trombocytopenic syndromes masquerading as childhood immune thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr*. 2011; 50: p. 225-30.
69. Pituch-Noworolska A, Siedlar M, Kowalczyk D, Szaflarska A, Błaut-Szlósarczyk A, Zwonarz K. Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients - clinical course, management, and effect of immunoglobulins. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40: p. 83-90.
70. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: p. 345-7.

71. Bolton-Maggs P. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*. 2000; 83: p. 220-2.
72. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol*. 2003; 120: p. 574-96.
73. Monteagudo E. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: p. 623-31.
74. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese S, Zecca M, Bisogno G, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: p. 273-8.
75. Martín de Argila C, Boixeda D. *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. *GH Continuada*. 2004; 3: p. 251-5.
76. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GRUDHTR, al e. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Childhood Intercontinental ITP Study Group. *Pediatr Blood and Cancer*. 2007; 49: p. 829-34.
77. Matzdorff A, Neufeld E, Roganovic J. To treat or not to treat-from guidelines to individualized patient Management. *Semin Hematol*. 2013; 50(Suppl 1): p. S12-7.
78. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol*. 2014; 165: p. 756-67.
79. Buchanan G, Holtkamp C. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1984; 6: p. 355-61.
80. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses vs conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood*. 1988; 71: p. 1165-9.
81. Blanchette V, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 1993; 123: p. 989-95.
82. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994; 344: p. 703-7.



83. Carcao M, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette V. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl.* 1998; 424: p. 71-4.
84. Nimmerjahn F. Immunomodulation of immunothrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2016; 53(Suppl 1): p. S10-2.
85. Bussel J, Hilgartner M. The use and mechanism of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune haematologic disease. *Br J Haematol.* 1984; 56: p. 1-7.
86. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: p. 176-89.
87. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1.
88. Beck C, Nathan P, Parkin P, Blanchette V, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled tr. *J Pediatr.* 2005; 47: p. 521-7.
89. Shagoli E, Vosough P, Sotoudeh K, al e. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: p. 1231-5.
90. Son D, Jeon IS, Yang S, Cho S. A single dose of intravenous anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30: p. 598-601.
91. Tarantino M. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immunoglobulin or pooled immune globulin. *J Pediatr.* 1999; 134: p. 21-6.
92. Ay Y, Karapinar T, Oymak Y. Retrospective analysis of rituximab therapy and splenectomy in childhood chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27: p. 431-5.
93. Patel V, Mahévas M, Lee S, al e. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: p. 5989-95.

94. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hul D, Yuan A. Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *PLoS One*. 2012; 7: p. e36698.
95. Carson K, Focosi D, Major E, Petrini M, Richey E, West D, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009; 10: p. 816-24.
96. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patient. *Blood*. 2014; 124: p. 3228-36.
97. Cooper N, Bussel J. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12: p. 94-100.
98. Hedlund-Treutiger I, Henter J, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: p. 139-44.
99. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 6: p. CD008235.
100. Kuter D, Rummel M, Boccia R, Macik B, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010; 363: p. 1889-99.
101. Cheng G, Saleh M, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377: p. 393-402.
102. Bussel J, Buchanan G, Nugent D, al e. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118: p. 28-36.
103. Neunert C, Despotovic J, Haley C, al e. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: p. 1407-13.
104. Tarantino M, Bussel J, Blanchette V, al e. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2016; 388: p. 45-54.
105. Bussel J, Gracia de Miguel P, Despotovic J, al e. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune

- thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematology*. 2015; 2: p. e315-25.
106. Grainger J, Locatelli F, Chotsampancharoen E, al e. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 24: p. 1649-58.
  107. Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol*. 2008; 83: p. 91.
  108. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic purpura in children. *Acta paediatr*. 2004; 93: p. 638-42.
  109. Boyle S, White R, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121: p. 4782-90.
  110. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications. *Br J Haematol*. 2012; 158: p. 16-29.
  111. Carr J, Kruskall M, Kaye J, Robinson S. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986; 80: p. 1051-4.
  112. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. 2008; 100: p. 762-5.
  113. Spahr J, Rodgers G. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008; 83: p. 122-5.
  114. Katja M, Heitink-Pollé K, Nijsten J, Boonacker C, de Haas M, Bruin M. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014; 124: p. 3295-307.
  115. Edslev P, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson O. NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *British Journal of Haematology*. 2007; 138: p. 513-6.
  116. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson O, Elinder G, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic

thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr*. 2003; 143: p. 302-7.

117. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover? *Seminars in Hematol*. 2013; 50: p. s71-4.
118. Heitink-Pollé K, Nijsten J, Boonacker C, de Haas M, Bruin M. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014; 124: p. 3295-307.
119. Zilber R, Bortz A, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Analysis of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia and their parents using the kids' ITP Tools. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 34: p. 2-5.
120. Kumar M, Lambert M, Breakey V, al e. Sports Participation in Children and Adolescents with Immune Thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: p. 2223-5.
121. Mathias S, Gao S, Miller K. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 8: p. 6-13.
122. Klaassen R, Blanchette V, Burke T, al e. Quality of life in childhood immune thrombocytopenia: international validation of the kids' ITP tools. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: p. 95-100.
123. Barnard D, Woloski M, Feeny D, McCusker P, Wu J, David M, et al. Canadian Children's Platelet Study Group. Development of disease-specific health-related quality-of-life instruments for children with immune thrombocytopenic purpura and their parents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: p. 56-62.
124. Heitink-Pollé K, Haverman L, Annink K, Schep S, de Haas M, Bruin M. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune trombocitopenia. *Haematologica*. 2014; 99: p. 1525-31.
125. Neunert C, Buchanan G, Blanchette V, Barnard D, Young N, Curtis C, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: p. 652-4.
126. George J, Mathias S, Go R, Guo M, Henry D, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009; 144: p. 409-15.

127. Revel , Vilik S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, et al. Age and duration of bleeding symptoms at diagnosis best predict resolution of childhood immune thrombocytopenia at 3, 6, and 12 months. *J Pediatr*. 2013; 163: p. 1335-9.e1-2.
128. Donato H, Picón A, Martinez M, Rapetti M, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: p. 491-6.
129. Zeller , Helgestad J, Hellebostad M, Kolmannskog S, Nystad T, Stensvold K, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 17: p. 551-8.
130. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs P, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan G. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358: p. 2122-5.
131. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: p. 959-62.
132. Sutor A, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27: p. 253-67.
133. Robb L, Tiedeman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: p. 502-6.
134. Alexander M, van den Bogaert N, Fondu P. Prognosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Arch Fr Pediatr*. 1976; 33: p. 329-45.
135. Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: p. 656-8.
136. Deel M, Kong M, Cross K, Bertolone S. Absolute lymphocyte counts as prognostic indicators for immune thrombocytopenia outcomes in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: p. 1967-74.
137. Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55: p. 508-11.
138. Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children

with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: p. 657-9.

139. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007; 24: p. 163-8.
140. Zimmerman S, Ware R. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997; 19: p. 297-303.
141. Pérez H, Katler E, Embury S. Idiopathic thrombocytopenic purpura with high-titer, speckled pattern antinuclear antibodies: possible marker for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: p. 596-7.
142. Panzer S, Penner E, Graninger W, Schulz E, Smolen J. Antinuclear antibodies in patients with chronic idiopathic autoimmune thrombocytopenia followed 2-30 years. *Am J Hematol*. 1989; 32: p. 100-3.
143. Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Mizutani H, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1994; 71: p. 184-7.
144. Lowe E, Buchanan G. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr*. 2002; 141: p. 253-8.
145. Monteagudo E, Fernandez-Delgado R, Sastre A, Toll T, Díaz de Heredia C, Molina J. Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI. Protocolo PTI -2004. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 74: p. 414.e1-8.
146. Grainger J, Rees J, Bolton -Maggs P. Changing trends In the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child*. 2012; 97: p. 8-11.
147. Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience. 2007; 29: p. 95-100.
148. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter J, Elinder G, Rosthoj J. NOPHO ITP study group. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child*. 2007; 92: p. 704-7.
149. Yildiz I, Ozdemir N, Celkan T, Soylu S, Karaman S, Canbolat A, et al. Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single-Center Experience of 32 Years. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 32: p. 406-14.

150. Kim C, Lee E, Yoon H. High Remission Rate of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Result of 20-Year Follow-Up. *Yonsei Med J.* 2016; 57: p. 127-31.
151. So M, Li C, Lee A, Kwong N. Intracranial haemorrhage among Chinese children with immune thrombocytopenia in a Hong Kong regional hospital. *Hong Kong Med J.* 2013; 19: p. 129-34.
152. Choudhary D, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52: p. 529-31.
153. Medeiros D, Buchanan G. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43: p. 757-72.
154. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, Révész T, Bode L, Wiesman M, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol.* 2004; 127: p. 561-7.
155. Glanz M, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics.* 2008; 121: p. e506-12.
156. Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan G, Kühne T. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol.* 2009; 146: p. 180-4.
157. Ahmed S, Siddiqui A, Shahid R, Kimpo M, Sison C, Hoffman M. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2004; 77: p. 358-62.
158. Yildirmak Y, Yanikkaya-Demirel G, Palanduz A, Kayaalp N. Antiplatelet antibodies and their correlation with clinical findings in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2005; 113: p. 109-12.
159. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001; 17: p. e30-5.
160. Bansal D, Bhamare T, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha R. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54: p. 403-7.

161. Mantadakis E, Buchanan G. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22: p. 148-53.
162. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel M, Alcocer-Varela J. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997; 14: p. 867-70.
163. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002; 16: p. 61-4.
164. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine.* 2004; 83: p. 254-63.